

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

No 102

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Albert-Félicien-Marie DELAUNAY

Né le 17 Octobre 1910, à MORTAGNE-SUR-SÈVRE (Vendée)

DE L'IMMUNITÉ
ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

(Etude expérimentale et histopathologique)

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

105

DE L'IMMUNITÉ
ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

(Etude expérimentale et histopathologique)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Albert-Félicien-Marie DELAUNAY

Né le 17 Octobre 1910, à MORTAGNE-SUR-SÈVRE (Vendée)

DE L'IMMUNITÉ
ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

(Etude expérimentale et histopathologique)

Président : M. Noël FIESSINGER, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE. 23

1938

I. — Professeurs

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		POLONOVSKI.
Bactériologie		Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		N...
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée		LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie		FIESSINGER.
Clinique médicale		CHIRAY.
		LOEPER.
		CARNOT.
		Marcel LABBE.
		CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance		TEREBUILLET
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		LEMIERRE.
		CUNEO.
Clinique chirurgicale		GOSSET.
		GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique		LENORMANT
Clinique urologique		TERRIEN.
		MARION.
Clinique d'accouchements		LEVY-SOLAL
		COUVELAIRE.
Clinique gynécologique		JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		MOCOQUOT.
Clinique thérapeutique médicale		OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique		RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale		LEMAITRE.
Clinique propédeutique		Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose		VILLARET.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		BEZANÇON.
Clinique cardiologie		MATHIEU.
Assistance médico-sociale		LAUBRY.
Professeurs sans chaire		CROUZON.
		HOVELACQUE.
		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GAUDART
BARIETY	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BERNARD Henri.	Pathologie médicale.	DE GENNES
BERNARD EL.	Pathologie médicale.	GAYET
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	GIROUD
BOULIN	Pathologie médicale.	HAGUENAU
BULLIARD	Histologie.	HALPHEN
CATHALA	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	JOANNON
FEY	Urologie.	LACOMME
DOGNON	Physique.	LANTUEJOUL
FUNCK-		LAROCHE Guy.
BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	LELCNG
GAILLARD	Parasitologie.	
GASTINEL	Bactériologie.	



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.) ..	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULE	
CPABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCO	
CADENAT	
CATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ ...	
VELTER	
ECALIE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Pnériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Trop modeste hommage de ma
reconnaissance et de mon affection.

A MES FRERES ET A MES BELLES-SŒURS

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL VERAN

A CHARLES BILLAUD

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER
*Professeur de Pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux de Paris*

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MARTIN
Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine
Président du Conseil Supérieur d'Hygiène

Hommage très respectueux.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RAMON

*Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Directeur de l'Institut Pasteur de Garches
Membre de l'Académie de Médecine*

Je vous dois mon goût du travail
et de la recherche, et le sujet de
cette thèse.

et MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Vous m'avez fait entrer à l'Institut
Pasteur et une grande partie de ma
formation médicale vous est due.

Agréez, je vous prie, ce témoignage vrai de ma profonde reconnaissance et de mon attachement très respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PEYRON

Qui a bien voulu m'accueillir dans
son Laboratoire d'Histopathologie à
l'Institut Pasteur.

Hommage reconnaissant et respec-
tueux.

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT ET DE L'HÔPITAL PASTEUR

Témoignage de ma gratitude pour
l'éducation biologique qu'ils me don-
nent chaque jour.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE NANTES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL
MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT BUREAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR GENDRON (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR DUVERGER
MONSIEUR LE PROFESSEUR VERAN
MONSIEUR LE PROFESSEUR PICARD
MONSIEUR LE DOCTEUR LEMEIGNEN (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUSTAVE BUREAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES BUREAU
MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL DELAUNAY
MONSIEUR LE PROFESSEUR FAVREUL
MONSIEUR LE PROFESSEUR PICHAT
MONSIEUR LE PROFESSEUR SEBILLEAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR BIZARD (Saint-Nazaire)

Qui devait m'orienter vers le laboratoire.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DURBIN
(Hôpital Marin de Pen-Bron-Le Croisic)

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE NANTES

MONSIEUR LE PROFESSEUR YVES BUREAU

MONSIEUR LE DOCTEUR CASTAGNARY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOQUIEN

MONSIEUR LE DOCTEUR PERRIN

Je garde, précieusement, le souvenir de votre bienveillance et de vos conseils.

A MON COLLÈGUE ET AMI, R. RICHOU

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Dont le savoir et l'obligeance m'ont beaucoup aidé dans la partie expérimentale de ce travail.

A ANDRÉ MAUROIS

Pour vous, Monsieur, qui êtes mon
guide.

INTRODUCTION

DE L'IMMUNITÉ ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

« L'immunité, c'est l'état réfractaire, naturel ou acquis, passager ou durable, partiel ou total des organismes aux microbes pathogènes et à leurs poisons ».
(M. Nicolle, 1926).

Il est malheureusement impossible d'esquisser dans une courte introduction, l'histoire du développement des idées sur ce thème : immunité d'origine naturelle, immunité artificiellement conférée, qui soulève de nombreux problèmes dont la solution fut passionnément cherchée, surtout depuis Pasteur. Nous croyons cependant utile d'exposer très brièvement ici — car le rappel de ce passé fait partie de notre sujet — les grandes lignes des deux théories : cellulaire et humorale, qui, au début de notre siècle, se disputèrent les faveurs de tous ceux qu'intéressait la question. Nous pourrions aborder ainsi plus aisément l'étude de l'immunité antistaphylococcique, sous l'aspect qu'elle présente aujourd'hui.

I. — LA THÉORIE CELLULAIRE DE L'IMMUNITÉ puise son origine dans l'étude des notions fondamentales qui concernent l'inflammation.

VIRCHOW, en 1852, établit le rôle de la réaction des cellules dans les tissus enflammés, et COHNHEIM (1867) découvre, au cours du processus inflammatoire, la dilatation vasculaire, l'accélération puis le ralentissement de la circulation, et enfin le passage des leucocytes à travers les capillaires (diapédèse).

HÄCKEL, RECKLINGHAUSEN et également COHNHEIM sont les premiers à décrire le phénomène d'ingestion cellulaire (grains

de cinabre et gouttelettes graisseuses englobés dans les cellules du pus — leucocytes de la grenouille bourrés de grains colorés après injection chez cet animal de poudre de carmin). La résorption cellulaire des hématies est établie, en 1870, par LANGHANS.

Mais tous ces points de détail habilement fixés ne prennent une importance considérable qu'après les travaux du zoologiste Elie METCHNIKOFF (1882-1892), qui a le mérite de créer vraiment une théorie cellulaire de l'immunité, inattendue mais séduisante, en faisant de ce processus un phénomène de digestion. « Vaste et homogène conception de biologiste, déduite d'expériences simples et suggestives, elle n'attribue pas l'immunité à une fonction particulière créée pour la défense des organismes, mais la subordonne à l'exercice d'une fonction générale primitive — la fonction de digestion interne — exercée par les cellules phagocytes dont le rôle consiste aussi bien à subvenir à la nutrition des êtres inférieurs (phagocytose alimentaire) et à assurer l'épuration des organismes (phagocytose de métamorphose et de résorption) qu'à assurer enfin leur résistance à l'envahissement microbien (phagocytose d'inflammation et d'immunité) » (LISBONNE).

Pour METCHNIKOFF, ces cellules capables d'englober et de digérer les produits usés, inutiles ou dangereux qu'ils rencontrent, peuvent être réparties en deux groupes : phagocytes mobiles et phagocytes fixes ; et « la perception des sensations chimiotactiques, les mouvements dirigés vers les endroits menacés, l'englobement des microbes et l'absorption des toxines, et, enfin, la sécrétion des substances qui doivent être utilisées dans la digestion cellulaire » sont les principaux éléments de la *phagocytose*.

a) *Phagocytes mobiles.*

Chez les Vertébrés, ce sont les leucocytes du sang et de la lymphe, et surtout les leucocytes polynucléaires (microphages de METCHNIKOFF) : au premier rang, polynucléaires à granulations neutrophiles, puis, comme l'ont montré MESNIL et NATTAN-LARRIER, polynucléaires acidophiles.

Les macrophages ou grands mononucléaires ont un rôle plus tardif, mais également considérable. Au cours d'une infection, ils sont produits en grand nombre par la rate et les ganglions, ils se répandent dans tout l'organisme, et sont, dans le tissu conjonctif, *les cellules migratrices*. Ils englobent les microbes et surtout les cellules.

b) *Phagocytes fixes* :

Ce sont les cellules endothéliales et les cellules étoilées du système conjonctif (clasmatocytes de RANVIER). Entre elles et les phagocytes mobiles, le passage peut se faire selon plusieurs modalités.

Telle est, très schématiquement résumée, la théorie cellulaire à sa naissance. Elle soulève septicisme, puis enthousiasme, mais lorsque la thèse humorale qui s'est développée parallèlement à elle, justifie ses hypothèses par de merveilleuses réalisations pratiques, elle perd de son crédit, et son importance n'est plus que secondaire.

II. — L'IMMUNITÉ HUMORALE a été mise en évidence grâce à l'étude des propriétés du sérum des animaux vaccinés. C'est tout d'abord l'expérience célèbre de RICHET et HÉRICOURT (1888) qui montre le pouvoir protecteur du sérum des chiens immunisés contre le staphylocoque pyogène, vis-à-vis de ce microbe chez le lapin ; expérience sans lendemain, d'ailleurs, qui ne put être reproduite dans ses résultats.

Puis BEHRING et KITASATO (1890) établissent, à leur tour, que les sérums des animaux immunisés contre les toxines diphtérique et tétanique ont une action à la fois préventive, antitoxique et curative sur ces poisons. Ce sont là des propriétés acquises, dosables, défensives, d'où le nom qu'on leur donne d'anticorps, d'antitoxines...

ROUX et ses collaborateurs instituent la sérothérapie antidiptérique. Les recherches magistrales de J. BORDET, sur les anticorps et leurs réactions vis-à-vis des antigènes permettent à la théorie humorale de prendre le pas sur la théorie cellulaire et de « régenter » alors la science de l'immu-

nité. Les phagocytes deviennent des facteurs accessoires. Ce qui est important, ce sont les antitoxines, les agglutinines, les précipitines, les lysines que renferment les humeurs. Les études de PFEIFFER (1894), bientôt développées, sur le pouvoir bactériolytique de celles-ci, éclairent d'un jour nouveau l'immunité antimicrobienne.

Nous ne pouvons, ici, suivre complètement l'évolution de la théorie humorale qui devait se montrer si féconde par ses résultats. Pourtant à elle seule, cette thèse ne pouvait expliquer tous les phénomènes de l'immunité.

Après des luttes très âpres — ce fut, écrit METALNIKOV, une nouvelle guerre de trente ans — les deux théories, cellulaire et humorale, tentèrent un rapprochement.

BOUCHARD estime alors que « les humeurs des vaccinés atténuent le microbe pour le rendre plus accessible aux phagocytes ».

WRIGHT découvre les opsonines. « Leur étude fit voir qu'on défendait la cause des phagocytes en plaçant celle des humeurs en général ; celles-ci ne tuent pas les microbes ; elles les font tuer par ceux-là. » (BORDET).

En 1923, ASCHOFF a l'idée de réunir dans un vaste système RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL tout un groupe de cellules dont il établit l'importance fonctionnelle et l'unité biologique par sa méthode des colorations vitales. Il groupe ainsi les cellules des épithéliums rénal et hépatique, les éléments kuppferiens du foie, les cellules endothéliales et réticulaires de la rate et des ganglions lymphatiques, les cellules endothéliales de la moelle osseuse, les cellules endothéliales vasculaires de la médullo-surrénale, certaines cellules du tissu conjonctif, de la peau, et celles du revêtement des alvéoles pulmonaires.

A cet ensemble histiocyttaire, sont reconnues rapidement de très nombreuses fonctions, et notamment un rôle indiscutable dans l'immunité. Mais, de même que pour METCHNIKOFF, l'immunité n'était pas une propriété particulière des

organismes, là encore, on démontre que les réactions qu'elle détermine font partie des processus généraux de la physiologie cellulaire et humorale.

Les cellules du système réticulo-endothélial donneraient naissance aux macrophages. Elles auraient une fonction antitoxique, et, mieux encore, certains auteurs estiment qu'elles doivent être le lieu de formation des anticorps. Ces données jointes à l'hypothèse — non démontrée — d'une immunité purement locale (BESREDKA) tendent à réduire l'immunité à des phénomènes tissulaires. A la vérité, tous les problèmes ainsi soulevés sont loin d'être à l'heure actuelle, résolus.

*
**

Il est intéressant d'examiner, du point de vue des THÉORIES CELLULAIRE ET HUMORALE, l'immunité antistaphylococcique. Cette immunité, pendant longtemps, parut relever seulement du facteur cellulaire : la lutte entre les germes virulents et les cellules défensives constituait l'infection staphylococcique. Or, nous avons assisté ces dernières années à une révision quasi complète de nos idées sur cette question.

BURNET établit, en 1929, le premier, d'une manière indiscutable, l'existence d'une exostaphylotoxine. Dès lors l'immunité contre le staphylocoque semble un phénomène mettant en jeu à la fois : le facteur cellulaire et le facteur humoral.

En 1934, G. RAMON prépare une anastaphylotoxine dont l'efficacité thérapeutique s'avère indiscutable. Les multiples expériences qu'il doit faire au laboratoire, les constatations de ses collaborateurs en clinique humaine, apportent des clartés de toutes sortes sur l'antitoxine correspondante, qu'elle soit d'origine naturelle ou qu'elle soit la conséquence de l'immunisation artificielle.

Ainsi, les investigations en ce domaine de l'Immunologie deviennent plus faciles et se montrent fécondes. C'est pour ces raisons que nous avons eu le désir d'étudier avec précision le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique.

Prenant notre point de départ dans les notions brièvement rappelées, nous avons divisé notre travail de la façon suivante. Nous écrirons d'abord l'historique de la question jusqu'en 1929, époque des recherches de BURNET.

Puis, après avoir résumé les principaux caractères de la toxine, de l'anatoxine et de l'antitoxine spécifiques, nous aborderons une étude expérimentale du problème. Nos recherches ont porté sur l'immunité naturelle et l'immunité acquise. Nous avons tenté de saisir les modes de réaction à la toxoinfection staphylococcique à la fois chez l'animal neuf et chez l'animal immunisé (lapin et cobaye) d'après l'examen sans cesse comparé des facteurs humoraux et des facteurs cellulaires. Nous nous sommes livré à l'étude histo-pathologique des lésions localisées dues au germe ou à sa toxine, et des lésions généralisées après inoculations intra-veineuses de staphylocoques, ce qui a nécessité des centaines de prélèvements de peau ou d'organes.

Dans toutes ces expériences, nous avons toujours considéré les réactions de l'animal neuf et de l'animal vacciné par l'anatoxine spécifique à la même heure et dans les mêmes conditions.

Puis, après avoir également mis en valeur les renseignements que l'on trouve en clinique humaine, et les résultats de divers travaux d'ordre expérimental, nous présentons du mécanisme de l'immunité antistaphylococcique une explication déduite de nos recherches anatomo-pathologiques.

Nous faisons suivre enfin nos conclusions d'une bibliographie se rapportant aux travaux qui concernent le staphylocoque, son action pathogène et l'immunité antistaphylococcique.

Nous tenons, en terminant cette introduction, à remercier tous ceux qui nous ont aidé avec tant de bonne grâce, dans l'élaboration de cette thèse, et très particulièrement notre Maître : M. G. RAMON, dont l'attention, les conseils et la bienveillance nous ont chaque jour facilité notre travail.

PREMIERE PARTIE

AVANT-PROPOS

En étudiant l'histoire de cette question, nous constatons que l'immunité antistaphylococcique est apparue successivement aux chercheurs comme une immunité humorale due à des anticorps, puis cellulaire et plus spécialement antimicrobienne. Aujourd'hui, depuis qu'il est devenu possible de mettre en évidence une antitoxine véritable, on tend à la considérer à nouveau, comme humorale et plus particulièrement antitoxique.

Nous avons divisé cette partie de notre travail en quatre chapitres.

Nous consacrons les deux premiers au résumé des aspects divers présentés par le problème ; dans le second, les méthodes de dosage couramment utilisées pour déterminer le titre antitoxique d'un sérum sont également envisagées. Les deux autres forment une étude de l'antitoxine staphylococcique telle qu'elle peut apparaître et se développer dans un organisme, après une immunisation naturelle ou artificielle.

CHAPITRE PREMIER

ASPECTS DU PROBLEME DE L'IMMUNITE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE (1878-1929)

En avril 1878, PASTEUR vient de découvrir dans des eaux communes diverses, le *vibrion pyogène* : « C'est, dit-il, un être à la fois anaérobie et aérobie. Dans les premières heures de son développement, il est sous la forme de petits bouillons très courts tournoyant sur eux-mêmes, pirouettant, s'avancant, en se dandinant, d'un état mou, gélatineux, flexueux, qui saute aux yeux, malgré le peu de longueur des individus. Bientôt, tout mouvement s'arrête, et alors, il ressemble absolument au bactérium termo, comme celui-ci légèrement étranglé dans sa longueur, quoique spécifiquement très différent de ce bactérium.

« Vient-on à inoculer quelques gouttes d'une culture de cet organisme sous la peau d'un cochon d'Inde ou d'un lapin, du pus commence à se former, et devient visible déjà après un intervalle de quelques heures. Les jours suivants, un abcès se forme, et dans cet abcès, une grande abondance de pus. »

Deux ans plus tard, PASTEUR retrouve ce germe dans les pus d'un furoncle et d'une ostéomyélite, et en 1881, le *vibrion pyogène* est appelé *staphylocoque* par OGSTON : ce nom lui restera (σταφυλή) : grappe de raisin).

La première étude expérimentale sur le mécanisme de la formation et de la guérison d'abcès staphylococciques est faite, chez le lapin, par HOHNFELDT (1888). Remarquons que pour cet auteur, les leucocytes ne digèrent pas les microbes, mais, au contraire, sont tués par eux. L'année suivante, RIBBERT revient sur cette hypothèse et accorde aux globules blancs un rôle phagocytaire.

Les manifestations pathologiques du staphylocoque, extrêmement nombreuses, sont vites connues, et on cherche contre elles une thérapeutique spécifique.

I. — En 1888, RICHET et HERICOURT font une constatation dont les conséquences vont être fécondes. Alors qu'ils étudient le staphylococcus pyosepticus qu'ils viennent de trouver dans une tumeur sous-cutanée, chez un chien, ils constatent que le sérum de l'animal inoculé avec ce germe possède pour le lapin des propriétés immunisantes (1). *Sur cette notion du pouvoir protecteur d'un sérum*, s'établissent les bases de la théorie humorale de l'immunité, et, dans ce sens, vont, dès lors, s'orienter toutes les recherches.

RODET et COURMONT (1892) ont l'idée de protéger des lapins contre le staphylocoque en leur injectant soit des toxines « vaccinales », soit des cultures jeunes entières chauffées 24 heures à 55°. Ils déclarent que le sérum des animaux traités n'est pas bactéricide et ne gêne en aucune façon le développement des germes, mais que, dans un tel milieu, ceux-ci perdent rapidement leur virulence. TAVEL, reprenant ces expériences, n'en confirme pas les résultats.

En 1895, VANDEVELDE inocule dans la plèvre de lapins des staphylocoques virulents, et il découvre dans l'exsudat pleurétique qui se produit, l'apparition d'un poison des leuco-

(1) A la vérité, cette expérience ne put jamais être reproduite dans ces conditions avec ces résultats. Elle n'en contenait pas moins, en germe, le principe de la sérothérapie.

cytes qu'il appelle, pour cette raison « leucocidine ». Il stérilise à froid par l'éther cet exsudat, et injecte ce liquide dans la plèvre de lapins neufs. Il constate que le sérum de ces animaux contient, après quelques jours, une « antileucocidine » .

Succèdent à ce résultat, déjà très remarquable, ceux fournis par les recherches de VIQUERAT (1895) et de KOSC (1896) moins démonstratifs.

PARASCANDALO (1896) vaccine à son tour des animaux avec des cultures très virulentes, faites dans des bouillons sucrés, stérilisées par l'acide phénique à 5 pour 100 et inoculées à des doses progressivement croissantes. Il emploie également une autre méthode : il prend diverses souches de staphylocoques (*staphylococcus aureus*, *albus*, etc.), les cultive, les filtre sur papier et injecte le filtrat aux animaux, d'abord à de très hautes dilutions puis de façon massive. Il obtient ainsi des sérums doués de propriétés préventives et curatives, antitoxiques et bactéricides, et les lapins immunisés par ces méthodes gardent leur immunité pendant plusieurs mois.

MOSNY et MARCANO montrent la fonction antitoxique du sérum des animaux vaccinés en injectant, sans entraîner la moindre manifestation morbide, des mélanges de ce sérum et de filtrat staphylococcique.

Enfin, signalons les recherches de PALCHIKOWSKY, avec le sérum de cheval, de PROSCHER, de NICOLAS et LESIEUR, avec le sérum de chèvre, de CAPMAN.

Tous ces auteurs obtiennent des résultats intéressants (les propriétés bactéricides de tels sérums, par exemple, sont, d'après ces auteurs, nettement démontrées). Pourtant la sérothérapie des affections dues au staphylocoque, ne parvient pas à s'imposer en clinique humaine. Antileucocidine, antihémolysine, faiblement actives, ne peuvent en rien être comparées aux antitoxines diphtérique et tétanique extrêmement puissantes, dont l'injection des toxines correspondantes, entraîne l'apparition dans l'organisme.

Il apparaît à ce moment que, pour la diphtérie et le tétanos, d'une part, les manifestations staphylococciques de

l'autre, le mécanisme de l'immunité doit être différent. Pour l'immunité antistaphylococcique, ce mécanisme étudié avec beaucoup de foi après l'expérience de RICHET et HERICOURT sous l'angle humoral n'a pas été éclairci. Pourquoi ne pas l'envisager d'un point de vue cellulaire ? C'est ce qui sera fait pendant de nombreuses années, sous l'égide de METCHNIKOFF.

II. — La phagocytose « pure » ou spontanée est alors expérimentalement connue. BORDET l'a montrée « *in vitro* » à l'aide de leucocytes et de vibrions cholériques, et METCHNIKOFF l'a également établie, en se servant de la bactérie charbonneuse. Quelques années plus tard (1905) un travail de LOEHLEIN, d'ailleurs inspiré par METCHNIKOFF fera du processus une démonstration décisive. « *In vitro* » des leucocytes, soigneusement débarrassés de tout sérum par de nombreux lavages et placés dans des milieux simplement salins (urine bouillie), phagocytent nettement.

En 1895, DENIS et LECLEF, mélangeant des streptocoques virulents et des leucocytes avec du sérum antistreptococcique, remarquent que la phagocytose est beaucoup plus intense, dans ces conditions, que lorsque le sérum fait défaut. MEJSSNER vérifie cette expérience pour le pneumocoque ; SAWTCHENKO et TARASSEVITCH pour les spirilles et les globules rouges ; LEISHMAN pour le staphylocoque. Une série de travaux de ces auteurs complétés par ceux de NEUFELD et de RIMPAU, de DEAN, établissent que le sérum d'animaux vaccinés contre des infections diverses, ainsi que celui de sujets convalescents de certaines maladies infectieuses sont capables de « faciliter », *in vitro* et *in vivo*, la phagocytose des espèces microbiennes qui ont causé ces infections ou qui ont servi aux vaccinations (streptocoques, pneumocoques), etc...

L'idée naît alors d'appliquer au traitement d'affections

humaines ce *phénomène de la phagocytose* jusque-là « réservé à l'étude spéculative de l'immunité » (WIDAL, BORDET, UHLENHUTH). Les manifestations pathologiques causées par le staphylocoque, mieux que toutes les autres, semblent relever d'une telle thérapeutique. Le staphylocoque est un germe éminemment pyogène et les leucocytes sont un des éléments essentiels du pus (RECKLINGHAUSEN).

WRIGHT, le premier (1902) inocule à l'homme avec l'espoir d'intensifier la réaction leucocytaire, phénomène naturel, mais parfois trop peu marqué, une émulsion de staphylocoques tués par la chaleur (vaccin de WRIGHT). Or WRIGHT admet l'existence d'une phagocytose isolée, sans appui humoral, mais il estime que celle-ci, renforcée par le sérum est beaucoup plus active et régulière. C'est pour vérifier son hypothèse qu'il établit les principes de sa *Méthode Opsonique*.

Elle consiste à observer, *in vitro*, l'influence qu'exerce le sérum sanguin sur l'absorption par les leucocytes, des microbes, et à mesurer la force de cet englobement. Comme l'écrivit d'une manière très imagée A. JOUSSET (1907).

« Le sérum jouerait, vis-à-vis de la pâture microbienne, le rôle d'une sauce, sans laquelle cette pâture serait immangeable pour les leucocytes. Cette sauce doit ses vertus à un condiment : *L'Opsonine* ($\sigma\psi\omega\gamma\epsilon\iota\omega$) : je prépare pour l'alimentation ». Ajoutons seulement que le sérum opsonisant agit sur le microbe et non sur le phagocyte.

Pour préciser la dose du vaccin à inoculer, et fixer la date de cette injection, il faut recourir chaque fois à cette méthode et établir le taux de « l'index opsonique ». Pour WRIGHT, cet index est l'« instrument de mesure de l'immunité, il s'élève au cours des maladies infectieuses, et est profondément modifié par l'emploi des vaccins préventifs et curatifs ».

Malheureusement l'index opsonique est délicat à déterminer, et la vaccinothérapie antistaphylococcique ne se serait sans doute jamais répandue, si au bout de peu de temps, on avait jugé la recherche de cet élément de mesure tout à fait superflue.

Bientôt, dans la conduite de la vaccination, on ne se base plus que sur des critères cliniques : réactions générales et locales. Les opsonines même, propriétés particulières (ou déjà connues) du sérum, ou bien « substances spéciales », malgré les recherches nombreuses et variées qu'elles suscitent (surtout dans le domaine de la tuberculose), perdent peu à peu de leur intérêt. Elles tombent dans l'oubli, et aujourd'hui on ne recherche pour ainsi dire plus à établir un index opsonique.

Cependant, la vaccinothérapie spécifique apporte des succès, et on ne reconnaît plus à l'immunité antistaphylococcique qu'un seul agent : la *Phagocytose*. C'est là un second aspect dans l'histoire des idées sur le mécanisme de cette immunité.

Dans la méthode bactériothérapique de WRIGHT, le vaccin (qui est un auto-vaccin) est injecté à des doses progressivement croissantes de 50 à 500 millions de germes tous les trois ou quatre jours. La numération des germes se fait par comparaison avec la composition du sang. « On mélange un volume déterminé d'émulsion bactérienne avec un volume déterminé de sang, on étale sur lame, on colore, puis on compte les globules rouges et les germes contenus dans plusieurs champs du microscope. Par la teneur en hématies d'un centimètre cube de sang, on peut déduire avec une certaine approximation le nombre des germes contenus dans un centimètre cube d'émulsion ».

Il faut laisser plusieurs jours entre chaque injection de vaccin, car la méthode opsonique a montré que leur succède toujours « une période négative » et qui se traduit par un léger abaissement de l'index.

Jusqu'à la découverte de l'*Anatoxine Staphylococcique*, les vaccins spécifiques étaient considérés par certains comme les meilleurs agents curatifs des affections dues au staphylocoque. Cependant leur mode d'action a longtemps été discuté, et

leur valeur mise en doute. En effet, « n'était-il pas aussi illogique d'inoculer des microbes ou des produits microbiens à un organisme déjà infecté qu'il était irrationnel d'administrer une nouvelle dose de poison à un sujet déjà empoisonné ? » (BRUYNOGHE). Aujourd'hui, on reconnaît en général comme responsables de leur action « les albumines qu'ils renferment et le choc qu'ils déterminent » (LE BOURDELLES).

On utilise, soit les auto-vaccins (comme WRIGHT), soit les stock-vaccins. On les injecte par la voie sous-cutanée le plus souvent, et dans les affections microbiennes localisées, à des doses variables, mais faibles : 1/10 cc., 1/4 cc., 1/2 cc., 3/4 cc., etc... Ils occasionnent des réactions locales et générales, et souvent des réactions focales. L'immunité qu'ils confèrent est passagère et doit être maintenue par des injections espacées.

Pour BRUYNOGHE, les vaccins « spécialisés » sont les plus utiles, et cet auteur prépare un vaccin anti-acné et un vaccin anti-furoncle. A son avis, « un staphylocoque de furoncle reproduit de préférence un furoncle ou un anthrax ; un staphylocoque d'une ostéomyélite, une ostéomyélite ; un staphylocoque d'arthrite, une arthrite, et ainsi de suite ».

III. — D'HÉRELLE a proposé du mécanisme de l'immunité antistaphylococcique une autre explication, en trouvant dans le pus des furoncles et des anthrax qui évoluent vers la cicatrisation un principe qui dissout les staphylocoques.

Ce principe ou *bactériophage*,

« a) dissout les bactéries pathogènes ;

« b) les substances bactériennes dissoutes sous l'action du bactériophage provoquent des réactions dans l'organisme du malade qui aboutissent à l'acquisition de l'immunité. Ces réactions se produisent lentement et l'immunité vraie n'est effective que vers la fin de la convalescence, soit de seize à vingt jours après que les bactéries pathogènes ont été dissoutes. Tel est le processus de la guérison » (D'HÉRELLE).

BRUYNOGHE et MAISIN (1921) ont été les premiers à préconiser un tel mode de thérapeutique, et ils seraient arrivés à améliorer considérablement des anthrax, des furoncles ou des ostéomyélites en injectant ou en appliquant localement le bactériophage antistaphylococcique. GRATIA, GOUGEROT et PEYRE, LARKUM ont confirmé leurs résultats.

Expérimentalement, « un bactériophage puissant provoque la dissolution totale du staphylocoque en suspension dans un sérum normal pur » (D'HÉRELLE). Malheureusement, il se crée parfois des antibactériophages, par réaction de l'organisme aux injections des principes lytiques, et des souches microbiennes peuvent ainsi devenir, vis-à-vis d'eux, résistantes. Dans ces cas, la guérison ne se produit pas.

Aux Etats-Unis, le D^r RAKIETEN aurait réussi à « adapter graduellement un bactériophage antistaphylococcique puissant à l'action d'un sérum anti ».

IV. — BESREDKA (1922), par les conclusions de ses recherches sur les *immunités locales*, a jeté dans le domaine de l'immunité antistaphylococcique des vues originales.

Pour cet auteur, l'acquisition de l'immunité antistaphylococcique ne dépend en aucune façon des réactions humorales. Cette immunité apparaît surtout dans le tissu où réside, en général, l'infection. Se basant sur ces principes, BESREDKA a institué un nouveau traitement des lésions staphylococciques à l'aide de ses bouillons-vaccins. Ce sont des cultures en bouillon de staphylocoques que l'on a filtrées.

*
**

En résumé, dans l'histoire des aspects de l'immunité antistaphylococcique, nous constatons :

1° Qu'aussitôt après la découverte de PASTEUR, la première explication qu'on donne du problème, basée sur la connaissance récemment acquise du pouvoir protecteur des sérums, consiste à invoquer certaines propriétés sériques, comme l'antileucocidine et l'antihémolysine. Mais ces propriétés demeurent très mal définies.

2° Pour cette raison, la thèse humorale qu'on a tenté de soutenir perd peu à peu du terrain et elle est bientôt abandonnée ; alors on attribue un rôle décisif à la phagocytose qui devient ainsi l'agent essentiel de cette immunité.

Avec l'espoir d'augmenter l'activité de ce facteur, WRIGHT crée les auto-vaccins ; on leur substitue plus ou moins les stock-vaccins auxquels on reconnaît au début « une spécificité propre à la manière d'une méthode immunologique vraie ». Aujourd'hui, on ne les admet plus guère que comme agents de choc.

3° Divers auteurs envisagent enfin le problème sous un angle très particulier : rôle d'un corpuscule bactériophagique (D'HERELLE) ; importance prépondérante des immunités locales (BESREDKA).

Au moment où BURNET réussit à préparer une véritable toxine, l'immunité antistaphylococcique est un phénomène dont le mécanisme demeure inexpliqué. Facteurs humoraux, ou cellulaires, ou autres, on ne sait lesquels choisir. Pour ces raisons, la thérapeutique des lésions dues au staphylocoque semble évoluer vers les méthodes protéiniques (lait, autohémothérapie) ou chimiques. Le Glycocollate de cuivre (Y. BUREAU et E. RENAUD) est le dernier en date des agents chimiques préconisés.

CHAPITRE II

EXOTOXINE. -- ANATOXINE

ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUES (1929-1937)

Un accident survenu au cours de vaccinations faites à l'aide d'un mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques (1929) va orienter F.-M. BURNET, vers l'étude des poisons staphylococciques. La mort des enfants vaccinés était due à une septicémie causée par les staphylocoques hémolytiques qui avaient souillé le mélange injecté. Elle était survenue très rapidement, ce qui laissait supposer de la part des germes, un pouvoir toxique extrême.

Les recherches du savant australien se révélèrent novatrices ; elles établirent qu'il était possible d'obtenir de certains staphylocoques une *toxine* « digne de ce nom » en les cultivant en gélose semi-liquide, et dans une atmosphère d'air et de gaz carbonique. BURNET réussit à transformer, selon le principe fondamental des anatoxines (G. RAMON), la toxine qu'il obtint en *anatoxine*. Il vaccine des lapins avec celle-ci, et il constate, chez ces animaux, l'apparition d'une *antitoxine* spécifique dont l'étude nous retiendra dans ce chapitre.

Pourtant, rappelons brièvement d'abord, les principaux caractères de la toxine et de son dérivé anatoxique.

I. — P. NÉLIS, un des premiers, a remarquablement étudié les propriétés essentielles de la TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE.

G. SCHWARTZ, reprenant ce sujet sur les conseils du Professeur J. DUMAS, lui a consacré sa thèse de doctorat et nous empruntons à cet auteur les plus importantes de ses conclusions :

1° L'ACTIVITÉ TOXIGÈNE DES STAPHYLOCOQUES est très variable. En particulier, les staphylocoques qu'on isole dans les affections humaines, donnent « in vitro » peu de toxine.

2° Pour la PRODUCTION DE L'EXOSTAPHYLOTOXINE, le mélange d'air et de CO² recommandé par BURNET, est pratiquement indispensable.

3° La TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE possède :

a) *Un pouvoir léthal* : 1/4, 1/10^e, 1/15^e de cc. de filtrat introduit sous la peau, dans la veine, ou par ponction sous-occipitale, peuvent entraîner la mort de l'animal d'expérience (qui est le plus souvent le lapin) ;

b) *Un pouvoir cytolitique* (qui s'exerce sur les globules rouges, et sur les globules blancs : leucocidine de DENYS et de VANDEVELDE, 1895) ;

c) *Un pouvoir dermonécrotique* (dont on s'est servi pour déterminer une « dose minima nécrotique ») ;

d) Et enfin *un pouvoir antigénique* qui peut être plus ou moins accusé.

SCHWARTZ conclut en estimant que « plusieurs substances antigènes, de rôle accessoire, accompagnent la toxine vraie dans les filtrats de culture ». En général, cependant, on considère que la toxine est « une » dans ses manifestations.

II. — « L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE est un dérivé de la toxine élaborée dans le bouillon de culture par des semences de staphylocoques sélectionnées à cet effet » (G. RAMON).

C'est un dérivé qui, tout en restant inoffensif pour l'individu auquel on l'injecte, provoque chez celui-ci la formation d'anticorps capables de neutraliser la toxine correspondante,

et de déterminer soit l'immunisation préventive contre le staphylocoque, soit la guérison des affections dont ce germe est la cause. Pour transformer la toxine en anatoxine, on ajoute aux filtrats staphylococciques obtenus en différents milieux, 3 à 6 cc. de formol par litre, suivant la nature de ce milieu et on les expose durant un temps, qui varie de huit jours à un mois, à une température de 39°.

Aujourd'hui, des milliers de cas d'affections dues au staphylocoque ont été traités dans tous les pays par cette nouvelle vaccination et les résultats obtenus sont très satisfaisants. Notre collègue et ami P. MERCIER a publié, sur cette question, un très beau travail.

L'innocuité de l'anatoxine staphylococcique est certaine ; son *pouvoir antigène intrinsèque* est très marqué ; il est pourtant susceptible de devenir encore plus grand : en effet, G. RAMON, A. BOIVIN et leurs collaborateurs ont réussi récemment à débarrasser le bouillon anatoxique, au moyen d'acide trichloracétique, des substances étrangères qu'il contient, ce qui augmente les vertus immunisantes de l'anatoxine. Les premiers essais thérapeutiques avec cette anatoxine purifiée se sont montrés tout à fait remarquables.

III. — L'injection d'anatoxine staphylococcique entraîne dans l'organisme, l'apparition de l'ANTITOXINE qui lui correspond.

Cette antitoxine est connue depuis longtemps. Dès 1895, DENYS et VANDEVELDE avaient révélé l'existence d'une anti-leucocidine, et le mémoire de KRAUS et de PRIBRAM sur la toxine du staphylocoque et son antitoxine date de 1906 :

a) Pourtant c'est BURNET (1930) qui, en injectant à des lapins, des toxines formolées du type des anatoxines, con-

fère pour la première fois à des animaux, une réelle *immunité antitoxique* ; et de plus, fait important, cet auteur établit qu'il peut apparaître *in vitro*, entre la toxine et l'antitoxine staphylococciques, un phénomène de floculation se rapprochant de celui découvert et étudié en 1922 par G. RAMON dans les mélanges de toxine et d'antitoxine diphtériques.

J. PARKER et A. GUNTHER démontrent l'existence d'une antidermotoxine en 1931. L'année suivante, C. E. DOLMAN peut établir que l'antitoxine staphylococcique obtenue après injection d'anatoxine spécifique, neutralise les propriétés hémolytique, dermatotoxique et léthale du poison.

Récemment, les travaux de P. NÉLIS en Belgique, et surtout en France ceux de G. RAMON et de A. BOCAGE, P. MERCIER, R. RICHOU, M. DJOURICHITCH et J. DESCAZEUX montrent l'importance capitale de cette antitoxine.

b) En 1914, un *sérum de cheval* antistaphylococcique avait été préparé par BORREL et BRIDRÉ, à l'aide d'injections de cultures de staphylocoques, et étudié expérimentalement par Maurice NICOLLE et CESARI.

La production de ce sérum est reprise par GROSS, en 1929.

En 1933, TRAVASSOS établit expérimentalement les propriétés neutralisantes vis-à-vis de la toxine correspondante, du sérum antistaphylococcique.

Aujourd'hui, et depuis les travaux de G. RAMON, H. BONNET, P. NÉLIS et R. RICHOU, cette thérapeutique est utilisée en clinique humaine. Nous en reparlerons plus loin.

RECHERCHE ET DOSAGE DE L'ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

De même que la toxine, l'antitoxine staphylococcique est « une ». Elle est capable à la fois d'empêcher le pouvoir léthal et de neutraliser les actions hémolytique et dermo-toxique de la staphylotoxine.

Son activité s'exerce aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*, et il est possible de doser cet anticorps dans un sérum sanguin « en recherchant quelle est la quantité de sérum qui, ajoutée à une quantité fixe d'une toxine *active* et connue comme telle, est capable de neutraliser soit son action hémolytique pour les globules rouges de lapin (méthode hémolytique), soit son action escarriifiante pour le derme du lapin (méthode intracutanée) ».

En pratique, on utilise divers procédés qui fournissent des résultats en général concordants, à condition de prendre certaines précautions sur lesquelles nous reviendrons.

On peut distinguer les procédés *IN VIVO* et *IN VITRO*.

A. — PROCÉDÉS « IN VIVO » :

a) *Procédé utilisant le pouvoir léthal de la toxine staphylococcique en injection intraveineuse.*

Nous ne ferons que le mentionner, car son emploi est peu fréquent. Il consiste à injecter dans la veine du lapin, une quantité de toxine correspondant à une ou plusieurs doses mortelles du poison et à comparer la résistance de cet animal à celle de lapins témoins neufs recevant par la même voie les mêmes doses de la toxine.

b) *Procédé utilisant le pouvoir dermo-nécrotique de la toxine.*

« Cette méthode consiste à injecter dans la peau du

lapin préalablement épilé, et sous le volume de 2/10^e de centimètre cube, des mélanges du sérum ou de dilutions du sérum à titrer et des quantités de toxine étalon correspondant à la dose test cutanée ou à des fractions de cette dose. (*La dose test cutanée* est la quantité de toxine qui, mélangée à 0,1 unité antitoxique, détermine sur le lapin une nécrose légère, mais caractéristique.)

« Le but de cette méthode est de rechercher la dose de sérum qui, ajoutée à une certaine quantité de toxine, neutralise l'action escarriante de celle-ci pour le derme du lapin » (G. RAMON).

La lecture des réactions se fait au bout de 24 à 48 heures.

Voici comme exemple, un essai effectué avec une toxine qui a, pour dose test cutanée : 0,025.

Titre correspondant	1 U.	2 U.	3 U.	4 U.
Toxine en cmc.....	0,025	0,025	0,025	0,025
Sérum en cc.....	1/10 ^e	1/20 ^e	1/30 ^e	1/40 ^e
Réaction	nulle	nulle	nulle	nécrose

Titre du sérum : + 3 — 4 unités.

C'est là un procédé commode. Malheureusement des lapins « neufs » peuvent posséder dans leur sérum, un certain taux d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle, ce qui risque de fausser les résultats. Aussi est-il absolument indispensable, avant de mettre en œuvre ce procédé de dosage, de rechercher si les animaux d'épreuve ne possèdent pas cette immunité naturelle, soit en se servant de la méthode hémolytique, soit en effectuant dans leur derme des injections « témoins » de la dose de toxine qui entre dans la constitution des mélanges à éprouver.

B. — PROCÉDÉS « IN VITRO » :

a) *Procédé utilisant le pouvoir hémolytique de la toxine staphylococcique.*

Ce procédé a pour but de rechercher la quantité de sérum qui peut neutraliser une dose fixe de toxine ; une suspension de globules rouges de lapin sert d'indicateur de la réaction.

« Dans une série de tubes à hémolyse, on introduit la

quantité fixe de toxine correspondant à la dose test hémolytique (1) ou à une fraction de cette dose, et des quantités décroissantes du sérum à titrer, par exemple : 1 cc., 0 cc. 5, 0 cc. 2, 0 cc. 1, etc... Chaque tube, préalablement ramené au volume de 2 cc., est additionné d'une goutte de globules rouges de lapin, lavés trois fois et dilués au 1/3, qui sert d'indicateur de la réaction. Après agitation, les tubes sont placés pendant une heure à l'étuve à 37°. Ils sont ensuite retirés de l'étuve et laissés une heure à la température du laboratoire. On fait alors la lecture de l'hémolyse.

« Le dernier tube non hémolysé indique la valeur antitoxique du sérum en unités internationales (2) (G. RAMON, R. RICHOU et J. DESCAZEUX) ».

Exemple :

Sérum (en cc.)	1 cc.	0,5	0,4	0,25	0,1	0,08	0,05	0,025
Toxine (dilution) au 1/10 ..	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Hémolyse	0	0	0	0	+	+	+	+
Titrage en unités antitoxiques	0,1	0,2	0,25	0,4	1	1,25	2	4

La valeur antitoxique de ce sérum, en unités internationales est comprise entre 0,4 et 1 unité par cc.

Dans ce cas particulier, si l'on désire un résultat plus précis, on fera des dilutions de sérum au 1/5^e, au 1/6^e, au 1/8^e et au 1/10^e. Si par exemple, il n'apparaît pas d'hémolyse dans le tube contenant la dilution au 1/8^e, c'est que le sérum expérimenté titre 0,8 unité antitoxique.

(1) La dose test hémolytique est la plus petite quantité de toxine, qui, ajoutée à l'unité antitoxique, est encore capable d'hémolyser 1 goutte de globules rouges de lapin.

La dose minima hémolytique est la quantité minima de toxine capable de dissoudre 1 goutte de globules rouges de lapin lavés et dilués au 1/3 La dose minima hémolytique correspond en quelque sorte à la dose minima mortelle pour la toxine diphtérique, comme la dose test hémolytique correspond à la dose L +.

(2) Unité antitoxique standard internationale, proposée par le Med. Research Council : « Cette unité antitoxique staphylococcique est l'activité spécifique neutralisante vis-à-vis de la toxine staphylococcique contenue dans 0 mgr. 5 de la préparation standard. »

Mais il faut savoir qu'il existe dans les sérums normaux de cheval et de porc, et surtout dans ceux du bœuf, du mouton et du chien, *des hémolysines naturelles*, susceptibles de masquer la présence de l'antitoxine antihémolytique.

Aussi est-il bon, avant de les utiliser, de chauffer ces divers sérums à 55° pendant 20 minutes, ce qui amène la disparition des hémolysines anti-lapin, sans détruire l'antitoxine staphylococcique.

Pour déterminer le titre antitoxique d'un sérum, la méthode hémolytique est simple et exacte.

On doit l'utiliser avant la méthode intracutanée qui peut lui servir de contrôle. Elle donne une base pour établir les dilutions du sérum que l'on veut injecter en mélange avec la toxine dans le derme du lapin.

b) *Procédé utilisant le pouvoir flocculant.*

La méthode de flocculation ne peut être employée ici, que pour des sérums déjà riches en antitoxine staphylococcique, titrant au moins 5 unités au centimètre cube.

La technique est simple : « Dans de petits tubes contenant une dose connue de toxine staphylococcique, par exemple 2 cc. de toxine ou de dilution de toxine titrant 5 unités, soit 10 unités au total, on introduit des quantités variables du sérum à titrer. On place ces tubes à l'étuve à 45°. D'après le principe de la méthode, la flocculation initiale indiquant le mélange dans lequel la toxine et l'antitoxine se sont mutuellement saturées, donne le titre de l'antitoxine » (G. RAMON).

Voici un schéma de titrage :

Quantité de toxine en unités antigènes ...	10	10	10	10	10	10	10
Volume du sérum à titrer	2,5	2	1,5	1	0,75	0,5	0,4
Titre correspondant du sérum (en unités an- titoxiques)	4	5	6,6	10	13,3	20	25
Flocculation initiale ...				++++			

Le titre du sérum examiné est donc : 10 unités antitoxiques.

IV. — Toutes les explications du mécanisme de l'immunité antistaphylococcique gravitent aujourd'hui autour de cette antitoxine. Son rôle de premier plan est généralement admis. Mais l'action des facteurs secondaires qui peuvent l'appuyer, suscite de nombreuses recherches, et fait naître ainsi des hypothèses nouvelles.

Nous nous réservons d'examiner tous ces points avec détail, lorsque nous aurons exposé les résultats de notre travail expérimental.

CHAPITRE III

ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE D'ORIGINE NATURELLE OU SPONTANEMENT ACQUISE

L'existence de cette antitoxine staphylococcique, dont nous venons de fixer les caractères et de décrire les méthodes de titrage, est aujourd'hui universellement reconnue. On peut donc en matière de staphylocoques parler avec logique d'une immunité antitoxique. On peut même préciser davantage, et distinguer une immunité naturelle (antitoxine d'origine naturelle, ou spontanément acquise) et une immunité artificiellement conférée, qui succède aux injections de vaccin.

Nous réservons le présent chapitre à l'étude de l'immunité antistaphylococcique d'origine naturelle, caractérisée par la présence d'antitoxine. Dans ce but, nous résumons les notions acquises ces dernières années, par de nombreux expérimentateurs, dont les travaux ont porté sur des sérums humains normaux, sur des sérums de malades atteints d'affections dues au staphylocoque, et sur des sérums de différents animaux.

L'ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE NATURELLE OU SPONTANEMENT ACQUISE

A. -- Chez l'homme

Elle a été recherchée notamment par G. RAMON, R. RICHOU et J. DESCAZEUX, et les investigations de ces auteurs leur ont dicté les conclusions suivantes :

— chez l'homme, l'antitoxine staphylococcique peut exister en proportions plus ou moins fortes dans le sérum des sujets normaux (0,1 à 2 unités internationales).

— le taux antitoxique semble un peu plus élevé en général chez les individus atteints, depuis plus ou moins longtemps, d'affections externes dues au staphylocoque.

— l'homme peut donc, en dehors de toute immunisation artificielle, recéler dans son sang de l'antitoxine staphylococcique, comme il est capable également de posséder un certain degré d'immunité antidiphthérique naturelle.

Toutefois, il n'y a aucun rapport entre le taux de l'antitoxine diphthérique et celui de l'antitoxine staphylococcique chez le même individu ».

Les observations de NÉLIS et PONCELET, en Belgique, concordent avec celles-ci.

St THIEFFRY, qui s'est également occupé de cette question, remarque qu'il n'est pas possible de faire le diagnostic rétrospectif d'une affection staphylococcique, chez un individu, en se basant sur un taux antitoxique, dans le sérum, plus ou moins important. Selon lui, cette antitoxine n'augmente pas naturellement pendant l'évolution des lésions dues au vibron pyogène, même sévères, sauf chez les malades atteints d'ostéomyélite (dans le sérum desquels on peut parfois trouver 2 à 5 unités). St THIEFFRY n'a jamais pu établir une coïncidence sensible entre l'amélioration clinique et l'élaboration naturelle de l'antitoxine : « Mises à part, les ostéomyélites, les staphylococciés évolutives ne modifient pas nettement l'immunité antitoxique de nature staphylococcique ». La présence d'un taux d'antitoxine nettement supérieur à la normale dans le sérum des sujets atteints d'ostéomyélite est un fait noté fréquemment. Citons en exemple, les observations de DOLMAN, de MURRAY et de NÉLIS et PONCELET.

B. -- Chez le singe

Le singe est capable d'acquérir, naturellement et en même temps, les immunités antidiphthérique et antistaphylococcique

(G. RAMON, B. ERBER et R. RICHOU : examen du sérum de Cynocéphales).

Il n'y a aucune relation entre le taux d'antitoxine diph-térique d'origine naturelle et celui de l'antitoxine staphylo-coccique de même origine.

Il semble que la présence de ces antitoxines et leur taux plus ou moins élevé soient la conséquence d'infections spéci-fiques, inapparentes, ayant atteint ces animaux.

C. -- Chez le cheval

La présence et le taux de l'antitoxine staphylococcique, chez cet animal, ont été recherchés par G. RAMON, R. RICHOU et J. DESCAZEUX, qui ont étudié le sérum de 70 chevaux d'âge très différent, les uns sans passé pathologique, les autres porteurs d'affections suppurées diverses ayant pour germe le staphylocoque (maux de garrot, abcès, synovites suppurées, lymphangites, clous de rues, plaies diverses).

Nous devons à ces auteurs les résultats suivants :

« Les chevaux examinés sont, en grande majorité, por-teurs dans leur sérum sanguin d'antitoxine staphylococcique en quantité parfois considérable (surtout ceux qui ont été atteints antérieurement de suppurations à staphylocoques, le plus souvent chroniques).

La teneur des sérums en antitoxine staphylococcique est, en général, d'autant plus élevée que les chevaux sont plus âgés.

Il peut exister une immunité passive transmise de la mère au fœtus, à travers le placenta, immunité passive transi-toire.

L'immunité naturelle antistaphylococcique semble durable et stable, constatation qui a son importance du point de vue d'une vaccination possible dans les effectifs où les sup-purations sont fréquentes.

Chez le cheval également, le taux de l'antitoxine staphylo-

coccique est indépendant de celui de l'antitoxine diphtérique ».

En mars 1935, GLENNY et STEVENS ont publié un travail aux conclusions analogues.

D. -- Chez les ruminants

Les *bovidés* possèdent dans leur sérum de l'antitoxine staphylococcique, mais en quantité assez forte, ce qui semble concorder avec la rareté relative, chez ces animaux, des affections relevant du vibron pyogène. L'antistaphylotoxine se rencontre également chez les *ovidés*. Le taux de cette antitoxine, faible dans le sérum des jeunes agneaux, est surtout élevé chez les brebis âgées.

E. -- Chez le chien et le porc.

Dans les sérums de *chiens* examinés, l'antitoxine staphylococcique naturelle est en très petite quantité (1). Dans ceux des *porcs* examinés, au contraire, ce taux antitoxique est très élevé, notamment chez les vieux animaux. Or, on sait que l'espèce porcine est résistante aux affections de nature staphylococcique. Sans doute, y a-t-il là un fait à rapprocher de ce qui se passe chez les ruminants, chez lesquels l'infection tétanique est très rare, alors qu'on trouve dans leur sérum des quantités parfois considérables d'antitoxine spécifique (G. RAMON et LEMÉTAYER, R. RICHOU et E. VALCARENGHI).

F. -- Chez les poules et les pigeons

Chez ces animaux, le degré de l'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle est extrêmement variable, et dépend de

(1) De même, chez cet animal, il y a une absence totale d'antitoxine diphtérique d'origine naturelle, (G. RAMON, V. ROBIN et R. RICHOU).

l'espèce, de la race, de l'âge et des conditions de vie (R. RICHOU).

G. -- Chez les souris

Le taux antitoxique naturellement acquis a été recherché dans le sérum de la souris blanche (souris d'origine américaine) par H. BONNET et ST THIEFFRY. Il résulte des investigations de ces deux auteurs que l'antitoxine staphylococcique n'existe pas chez les jeunes souris, mais qu'elle apparaît dès que les animaux avancent en âge, cette élaboration semblant dépendre, en majeure partie, des conditions d'élevage.

H. -- Chez les rats

BRIGGE et BURNET ont constaté dans le sérum de rats noirs et blancs, l'existence de l'antistaphylotoxine. P. NÉLIS et R. RICHOU, également. De son côté, R. H. RIGDON a vacciné des rats albinos à l'aide d'injections intrapéritonéales de doses inframortelles de toxine staphylococcique. Les petits des rats femelles, immunisés par cette méthode pendant la gravité, possédaient, trente jours encore après leur naissance, un certain taux d'antitoxine sérique. L'auteur conclut en admettant que cet anticorps peut traverser le placenta. En revanche, il n'a pu le déceler dans le colostrum et dans le lait.

I. -- Chez les lapins et les cobayes

Là encore, les recherches de G. RAMON, J. DESCAZEUX et R. RICHOU ont montré que l'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle pouvait exister chez ces animaux à un taux parfois véritablement très élevé (1). Ce taux augmente à

(1) Constatations analogues de C.-E. DOLMAN et J.-S. KITCHING.

mesure que lapins et cobayes vieillissent, et d'autant plus que ces animaux sont exposés à des contaminations nombreuses avec le staphylocoque. Les cobayes nouveau-nés héritent de l'antitoxine staphylococcique que possède leur mère, et ils la conservent jusqu'à l'âge de deux ou trois mois. Cette dernière constatation est particulièrement intéressante ici. En effet, si l'on pratique des examens successifs avec le sérum de ces jeunes cobayes, on remarque qu'après la disparition de l'antitoxine maternelle, naît « une antitoxine active élaborée au sein de l'organisme lui-même ». Ce fait montre bien le caractère « acquis » et non pas seulement « naturel » de l'antitoxine que l'on trouve chez les animaux en dehors de toute immunisation artificielle (G. RAMON).

La lecture de ces faits permet déjà d'entrevoir le mécanisme de l'immunité naturelle contre le staphylocoque. Nous consacrons plus loin, à ce problème, un chapitre entier.

Le taux d'antitoxine staphylococcique spontanément acquis, généralement plus élevé chez les animaux âgés que chez les jeunes, est le plus souvent stable et durable. Les mêmes remarques sont vraies chez l'homme.

Signalons, dès maintenant, l'importance que peut avoir cette antitoxine naturelle lors de l'immunisation artificielle.

●

CHAPITRE IV

IMMUNITE ET ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ARTIFICIELLEMENT OBTENUES

Nous venons d'indiquer que l'homme et de nombreuses espèces animales peuvent naturellement posséder dans leur sérum l'antitoxine staphylococcique. Il était naturel de chercher à produire artificiellement celle-ci.

Nous rappellerons qu'une semblable tentative avait été faite déjà à la fin du siècle dernier, dans le but d'obtenir un sérum contre les maladies dues au staphylocoque. Mais comme nous l'avons écrit, les divers anticorps artificiellement produits s'étaient montrés peu actifs, et on les avait abandonnés.

Les recherches de F.-M. BURNET ont remis la question d'actualité. On peut aujourd'hui, à l'aide de l'antigène spécifique, faire apparaître dans un organisme l'antitoxine staphylococcique. Cette production artificielle et ses conséquences, nombreuses et diverses, feront l'objet de ce nouveau chapitre.

A. — CONDITIONS GENERALES EXPERIMENTALES DE PRODUCTION DE L'ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

I. -- Chez l'animal

L'étude en a été faite par P. NÉLIS, qui a établi que la production de cette antitoxine chez l'animal d'expérience, comme celle de toute antitoxine, relevait de facteurs principaux et de facteurs accessoires.

Parmi les premiers, il signalait l'espèce animale utilisée, « la qualité de l'antigène tel quel, ou transformé », la façon dont cet antigène était administré, le nombre et l'espacement des doses.

Parmi les autres, il notait l'influence que peuvent avoir des corps non spécifiques qu'on ajoute à l'antigène, et le rôle que peut jouer un antigène de nature différente, mais injecté avec le premier.

Il nous faut également signaler l'influence manifeste et heureuse d'un début d'immunité spécifique (naturellement acquise) chez l'animal d'épreuve.

Choix de l'animal d'épreuve.

Le lapin et le cobaye — surtout le lapin — sont les animaux les plus aptes à la vaccination antistaphylococcique.

L'antigène staphylococcique (P. Nélis).

a) ESSAIS D'IMMUNISATION AVEC LA TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE.

Une injection de Toxine staphylococcique permet d'obtenir une immunité spécifique plus forte qu'une injection d'anastaphylotoxine faite dans les mêmes conditions.

Malheureusement, du fait des accidents graves qu'elle peut déterminer, son emploi en pratique est impossible.

b) IMMUNISATION AU MOYEN D'ANTIGÈNES VARIÉS.

Les recherches de P. NÉLIS ont porté sur l'immunité obtenue à l'aide d'une toxine staphylococcique traitée soit par le chlorhydrate de quinine, soit par le formol, soit par l'acide B. oxynaphthoïque, et les résultats qu'il obtint démontrèrent que la toxine formolée était nettement plus antigénique que les autres complexes. Avec la staphylotoxine, l'*anatoxine* spé-

cifique fait apparaître dans le sérum sanguin les taux antitoxiques les plus élevés.

D'ailleurs, cette antitoxine, au cours de tentatives d'immunisation expérimentale, ne peut succéder qu'à des injections de toxine, d'anatoxine (O. GENGOU) ou de staphylocoques vivants (G. RAMON et R. RICHOU). Des lapins traités par le vaccin antistaphylococcique microbien (germes tués) comme l'ont montré G. RAMON et ses collaborateurs, n'élaborent pas dans leur sérum cet anticorps.

Une anatoxine provenant d'une toxine filtrée vaccine aussi bien qu'une anatoxine formée aux dépens d'une toxine centrifugée. La filtration ne semble donc retenir aucune des substances immunisantes.

De nouveaux résultats d'expériences exposés le 1^{er} juillet 1937, par G. RAMON, R. RICHOU et M. ROUCHDI, ont apporté à ces questions d'autres éclaircissements. Ces auteurs ont cherché à saisir le mieux possible les rapports qui existent entre la valeur antigène intrinsèque et l'activité immunisante de l'anatoxine staphylococcique, et ils ont constaté :

a) Une différence parfois très grande dans le taux d'antitoxine développée chez des lapins ayant reçu une même quantité d'une même anatoxine ;

b) Une diminution variable, mais souvent rapide de ce taux antitoxique ;

c) Et parfois une élaboration assez faible des anticorps, malgré l'injection d'un antigène de valeur élevée.

Ce qui démontre que « le degré d'immunité que provoque l'injection d'un échantillon donné d'anatoxine ne dépend pas seulement de la valeur antigène de cet échantillon, mais encore de l'aptitude des animaux à l'immunisation et de divers autres conditions ».

Voies d'administration de l'antigène.

J. PARKER et TRAVASSOS contre-indiquent la vaccination par voie intraveineuse.

Il est préférable de vacciner par voie intradermique ou sous-cutanée.

La production d'antitoxine n'est pas plus forte lorsqu'on additionne le vaccin de CaCl_2 .

Nombre et intervalles des injections.

Nous empruntons sur ce point, les conclusions d'un travail de R. RICHOU et P. MERCIER (*Société de Biologie*, 23 janvier 1937) :

« L'immunité antistaphylococcique provoquée chez le lapin par trois injections d'anastaphylotoxine est nettement plus élevée lorsque ces injections sont pratiquées à cinq jours d'intervalle que lorsqu'elles sont espacées de quinze jours.

« Ces résultats confirment ceux obtenus chez l'homme et mettent en lumière l'influence favorable du rapprochement des injections d'anastaphylotoxine sur la production de l'antitoxine spécifique ».

Immunisation au moyen de deux antigènes.

Des injections d'anatoxine diphtérique n'entraînent aucune immunité antistaphylococcique, et ne semblent agir en aucune façon sur sa production.

— des injections simultanées d'anatoxines diphtérique et staphylococcique ne se portent aucun préjudice dans l'élaboration des immunités spécifiques (G. RAMON, P. NÉLIS, etc...).

II. -- Chez l'homme

Le seul antigène staphylococcique, entraînant la production d'antitoxine, utilisé chez l'homme, est l'*anatoxine*. Il

est devenu le vaccin de choix dans le traitement des maladies dues au staphylocoque.

Des recherches récentes sur l'antitoxine dont il provoque l'apparition ont été faites simultanément d'une part, par G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et Chr. PANNEQUIN, et par A. BOCAGE et P. MERCIER, de l'autre.

Les résultats obtenus sont concordants et tous ces auteurs remarquent que, chez les malades atteints d'affections staphylococciques et traités par l'anatoxithérapie, le taux antitoxique du sérum devient nettement plus élevé lorsqu'on injecte une anatoxine non diluée, et titrant à peu près 10 unités, *tous les cinq jours* et non pas à des intervalles plus longs ou plus courts. Et dans ces conditions, les lésions cliniques s'améliorent beaucoup plus rapidement.

Il y a là une règle pratique qui ordonne, lors d'un traitement par l'anatoxine staphylococcique, d'effectuer les injections *tous les quatre ou cinq jours*. Ce délai, suffisamment long, empêche toute superposition dans les réactions possibles. Il est vrai que celles-ci sont beaucoup moins vives depuis l'emploi d'une anatoxine purifiée.

Cette différence entre la vitesse d'élaboration de l'immunité antistaphylococcique d'un côté, et celle des immunités antidiphthérique et antitétanique de l'autre, a reçu de G. RAMON, l'explication suivante :

« On sait qu'on a fixé à trois semaines, l'intervalle entre les injections d'anatoxine diphthérique ou tétanique parce que la production de l'antitoxine diphthérique et de l'antitoxine tétanique est relativement lente après la première injection d'anatoxine ; cette première injection étant en quelque sorte « *préparante* », un certain délai doit la séparer de la seconde qui joue alors le rôle d'injection « *déchainante* » de la production de l'antitoxine.

« Ce n'est que chez certains sujets possédant déjà des traces d'immunité antidiphthérique naturelle que l'antitoxine se développe plus rapidement et plus intensément après une seule injection d'anatoxine ».

« Or, la plupart des individus, et on peut dire tous les

adultes, recèlent dans leur sérum une quantité plus ou moins importante d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle. Nos adultes sont donc dans l'état de sujets qui, antérieurement, auraient reçu une ou plusieurs injections d'antigène staphylococcique ; ils sont *préparés*, et la première injection d'anastaphylotoxine que nous leur faisons est en réalité « *déclenchante* » et entraîne de ce fait, chez la plupart d'entre eux une production rapide et abondante d'antitoxine spécifique.

« Cette vitesse de développement de l'antitoxine staphylococcique explique par ailleurs, et dans une certaine mesure, la prompte guérison des manifestations staphylococciques chez certains sujets... » (G. RAMON).

Au cours de l'immunisation, le titre antitoxique commence à s'élever après la première injection d'anastaphylotoxine, entre le 5^e et le 7^e jour. Le taux maximum est atteint après 12 à 30 jours ; il reste stable pendant quelques semaines, puis a tendance à diminuer lentement. Pourtant, plusieurs mois après la vaccination, il peut être encore très élevé. Il est d'ailleurs recommandé de l'augmenter par une « injection de rappel ».

En général, le titre antitoxique, au bout de plusieurs injections s'élève moins vite et de façon inconstante.

Il existe enfin dans la production de l'antitoxine staphylococcique, — comme dans celle des autres antitoxines — de fortes différences individuelles qui relèvent de plusieurs causes, aujourd'hui connues : aptitude personnelle du sujet à la vaccination, modifications de terrain, rôle d'autres antigènes. Ainsi, c'est un fait maintes fois signalé que chez les diabétiques, et aussi chez les parkinsonniens, l'antitoxine s'élabore mal.

On sait également que l'immunité antitoxique obtenue est plus forte, lorsqu'on ajoute à l'anatoxine, un antigène microbien : vaccin antityphoïdique T: A. B. par exemple (G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et Chr. PANNEQUIN).

B. — LE SÉRUM ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE

Ce sérum a été utilisé récemment, et avec succès dans plusieurs cas d'ostéomyélite et de septicémie à staphylocoques et nous croyons utile d'en dire ici quelques mots.

Sa production (G. Ramon, H. Bonnet, P. Nélis et R. Richou).

Pour l'immunisation des animaux, on se sert d'anatoxine et de toxine staphylococciques à des doses croissantes, de 20 cc. à 350 cc. (anatoxine, puis toxine). On pratique les injections dans le tissu conjonctif sous-cutané, tous les 6 ou 7 jours, parfois tous les 4 ou 5 jours.

Elles peuvent entraîner, au point d'inoculation, de l'œdème (dû au tapioca, qu'on ajoute à l'antigène lors des dernières injections), de la température (39°), de l'inappétence.

On ne peut utiliser d'emblée les toxines, car les réactions sont alors trop sévères.

En général les chevaux que l'on choisit pour cette immunisation, sont ceux qui ont déjà dans leur sérum, avant toute intervention, un certain taux d'antitoxine spécifique naturellement acquise (G. RAMON et R. RICHOU).

Au cours de la vaccination, on établit de temps à autre, le *taux antitoxique* par la méthode hémolytique ou par celle de flocculation. Le plus souvent, on constate qu'après une augmentation croissante, il a tendance à se stabiliser, et parfois même à baisser au bout d'un certain nombre d'injections : c'est pourquoi en pratique, il est inutile d'en faire plus de sept.

Les titres antitoxiques maxima obtenus ont été de 450 à 500 unités.

Ses propriétés.

Ce sérum est antitoxique (P. NÉLIS) ; il neutralise *in vitro*, l'action de la toxine, qui ne peut plus lyser les globules

rouges, qui n'a plus d'activité neurotoxique, qui cesse d'entraîner une réaction cutanée ou un désordre général.

In vivo, il est évident que la réaction cutanée chez l'animal ou chez l'homme déterminée par l'injection de staphylotoxine est d'autant moins importante que le titre antitoxique du sérum est plus élevé.

Le sérum antistaphylococcique semble être également et indirectement antimicrobien (G. RAMON et ses collaborateurs). Il peut agglutiner légèrement une émulsion de staphylocoques tués.

Enfin, *in vivo*, BURNET, GENGOU et différents auteurs ont montré que la sérothérapie antistaphylococcique protège dans une certaine mesure l'animal qui reçoit, par voie intraveineuse une suspension de staphylocoques.

En clinique humaine, employé dans le traitement des ostéomyélites et des septicémies d'origine staphylococcique (cas de R. DEBRÉ, P.-P. LÉVY, L. CHALARD et H. BONNET, de J. CAROLI et G. BONS) elle a permis d'obtenir des résultats encourageants.

C. — MODIFICATIONS APPORTEES A L'ORGANISME PAR L'ELABORATION DE L'ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

L'élaboration, dans un organisme, de l'antitoxine staphylococcique que l'on peut déceler avec les méthodes usuelles de titrage que nous avons décrites, est également révélée par certaines modifications sur lesquelles, maintenant, il nous faut insister.

I. — Il est aujourd'hui d'observation courante de constater chez l'homme ou chez l'animal, un PARALLÉLISME MANIFESTE

ENTRE LE TAUX ANTITOXIQUE DE LEUR SÉRUM ET L'ÉVOLUTION
DES LÉSIONS STAPHYLOCOCCIQUES DONT ILS SONT PORTEURS.

Éliminons ici les remarques faites chez l'animal ; puisque la seconde partie de notre travail y est tout entière consacrée, et occupons-nous seulement des recherches, chez l'homme, qui ont fait l'objet d'études approfondies de la part de G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et P. MERCIER.

Avant toute vaccination par l'anastaphylotoxine, la teneur du sérum en antitoxine spécifique (antitoxine naturelle) est très faible, et c'est alors qu'il est donné de voir des lésions graves de nature staphylococcique.

Le taux de l'antitoxine augmente en général dans de fortes proportions après les injections d'anatoxine ⁽¹⁾ surtout lorsqu'elles sont faites à *cinq* jours d'intervalle ; et en même temps l'état clinique du malade s'améliore.

C'est là une preuve de l'effet immunisant de l'antigène injecté.

Voici, en exemple, ce tableau :

Nom du malade	Age en années	Nature de l'affection	Titre du sérum avant le traitement	Nombre d'in- jections	Quantité d'anato- xine reçue (cc.)	Titre du sérum après traitement	Résultats
A. Maur	37	Furonculose rebelle	1,5	5	7 1/2	+ 20	Guérison complète.
Bur.	19	Furonculose	Non titré.	4	5 1/2	+ 7	Id.
Boss. Fr.	32	Sycosis.	Id.	4	5 1/2	+ 6	Id.
Esquer.	49	Furonc.	Id.	4	5 1/2	+ 17,5	Id.
Loul. Pie.	62	Id.	Id.	4	5 1/2	+ 17,5	Id.
Gen. Rob.	17	Id.	Id.	4	5 1/2	+ 17,5	Id.
Mar (M ^e)	36	Id.	2,5	8	11	+ 2,5	Rechute

¹⁾ En particulier lorsque celle-ci est purifiée et concentrée.

Ce tableau établit nettement le rôle curatif de l'anatoxine staphylococcique dans les *furunculoses*. Seule des malades traités, Mme M. Mar..., n'a pas bénéficié de cette thérapeutique ; mais c'est une diabétique, et le taux de l'antitoxine n'a pas augmenté dans son sérum.

— Chez les porteurs d'*acné*, l'anatoxinothérapie se montre moins active que chez les individus atteints d'affections plus nettement staphylococciques ; malgré un nombre élevé d'injections l'amélioration clinique est lente, et les récives assez fréquentes. Or, justement, dans le sérum de tels malades, le taux d'antitoxine s'élève peu, et les résultats cliniques les moins bons correspondent aux titres antitoxiques les plus faibles.

Il est donc vraisemblable d'admettre qu'il existe entre l'immunité antitoxique plus ou moins forte provoquée chez les malades par les injections d'anatoxine staphylococcique, et la disparition des manifestations pathologiques, une relation de cause à effet (G. RAMON).

II. — Le staphylocoque et sa toxine qui déterminent dans un organisme une lésion, l'anatoxine staphylococcique que l'on utilise comme vaccin, CONSTITUENT POUR CET ORGANISME AUTANT D'ANTIGÈNES. L'introduction de ces antigènes y entraîne l'apparition de substances « sensibilisatrices ». Il était intéressant de savoir, d'une part, quel était dans l'infection l'antigène dominant, du microbe ou de sa toxine, et, de l'autre, la nature des réactions dont le vaccin anatoxique était responsable sur ce point.

L'étude de ces sensibilisatrices remonte déjà à de nombreuses années. Elle permit à RODET et COURMONT de vérifier leur hypothèse qui voyait dans les différents staphylocoques : auréus, citreus, albus, trois variétés d'une même espèce. M. NICOLLE et CESARI purent également, avec l'aide de la sensi-

bilisatrice développée dans le sérum de l'animal immunisé, démontrer l'identité des staphylocoques et des microbes observés dans la botryomycose, les botryocoques.

Depuis la découverte de l'anastaphylotoxine (1929), l'examen de la *réaction de déviation du complément au cours des affections staphylococciques* a retenu de nombreux auteurs. Citons, en particulier, H. BONNET, St THIEFFRY et Mlle C. MONTEFIORE, CORRADO AJO et E. CARLINFANTI. Les conclusions les plus intéressantes pour nous, à ce sujet, sont, sans doute, celles de H. BONNET et de ses collaborateurs.

a) La toxine chauffée et l'anatoxine constituent des antigènes plus actifs (en ce qui concerne la déviation du complément) que celui représenté par les germes eux-mêmes.

b) Les sérums dont le taux antitoxique est élevé fixent plus activement le complément en présence de l'antigène que les sérums dont le titre antitoxique est faible. (A cette règle existent, d'ailleurs, quelques exceptions).

c) Après la vaccination par l'anatoxine, la réaction de fixation devient en même temps positive vis-à-vis de l'antigène toxique et aussi de l'antigène microbien.

Comme le remarquent les auteurs, ces modifications humorales peuvent aider à saisir le « rôle antimicrobien possible » d'une immunité antitoxique, et à entrevoir plus nettement le mécanisme de l'infection et de l'immunité staphylococciques.

Nous aurons à revenir longuement sur cette question.

III. — Dès les premières tentatives d'immunisation par l'anastaphylotoxine, A. BOCAGE et P. MERCIER se souvenant de l'intérêt primordial présenté par la réaction de SCHICK dans le domaine de la diphtérie, essayèrent de déterminer chez l'homme, avec une substance staphylococcique, une *intradermo-réaction* susceptible d'apporter des éclaircissements sur la sensibilité et l'immunité au staphylocoque.

KOBAK et PILOT, R. DEBRÉ, BONNET, THIEFFRY et SABETAY,

CARLINFANTI avaient fait déjà dans ce sens quelques tentatives sans succès. A. BOCAGE et P. MERCIER eurent le mérite d'obtenir les premiers, en utilisant une toxine fraîche dont la dose test hémolytique était de 0.125, une réaction vraie, toute différente des pseudo-réactions causées par les protéines que renferme le bouillon et qui relèvent de l'allergie.

Leurs travaux établissent qu'après « l'injection de 0,1 cc. d'une dilution au 1/100^e en eau physiologique de la toxine, au niveau de la région deltoïdienne, la réaction est toujours positive — il faut la lire au bout de 24 heures — quand le taux d'antitoxine est inférieur à 3 unités, et le plus souvent négative quand ce chiffre est dépassé..... Il y a donc parallélisme étroit entre les résultats de la réaction du derme à la toxine staphylococcique, et ceux du titrage de l'antitoxine du sérum » (A. BOCAGE et P. MERCIER).

Ch. GERNEZ et Chr. PANNEQUIN — celui-ci dans sa thèse inaugurale — ont repris cette question et l'ont traitée à notre avis, d'une façon remarquable. Ils ont étudié à la fois comme test de l'immunité et de l'allergie antistaphylococciques chez l'homme, l'intradermo-réaction à la toxine et à l'anatoxine spécifiques. Pour cela, ils se sont servis d'une toxine brute ou diluée dont le pouvoir de combinaison était compris entre 0,12 et 0,15, d'une toxine chauffée une heure à 100° au bain-marie, d'une anatoxine brute titrant 10 unités antigènes et d'une anatoxine purifiée à l'aide d'acide trichloracétique.

1° Ils ont constaté que, le plus souvent, ces divers antigènes employés à la même dilution déterminent des réactions d'évolution semblable, ce qui semble établir que la portion toxique ne possède pas une action exclusive.

2° Chez les individus qui n'ont pas été vaccinés, entre le titre antitoxique naturel et le sens de l'intradermo-réaction existe un certain rapport (l'intradermo-réaction est très fortement positive, en général, quand l'antistaphylotoxine n'atteint pas 3 unités).

3° Chez les sujets immunisés par l'anatoxine, non seule-

ment les réactions dues à la toxine non chauffée se négativent, mais encore celles déterminées par la toxine chauffée et l'anatoxine, comme si, écrivent les auteurs, « sous l'influence de la vaccination, la peau se désensibilisait aux protéines d'origine staphylococcique ». Ils concluent, pour cette raison, en estimant que la vaccination peut entraîner deux ordres de phénomènes.

a) L'élaboration d'antitoxine spécifique dans le sérum.

b) Une désensibilisation de l'organisme vis-à-vis des protéines du staphylocoque.

Il est logique d'admettre que, sous certaines influences, encore mal connues, l'organisme peut retrouver sa sensibilité. Ce phénomène permettrait d'expliquer les lésions staphylococciques cutanées ou autres qui apparaissent, parfois, bien que rarement, malgré un taux antitoxique sérique extrêmement important.

GERNEZ et PANNEQUIN recueillent encore d'autres renseignements fort utiles de leurs recherches ; mais pour notre travail, l'explication du mécanisme de l'immunité antistaphylococcique qu'ils proposent est surtout intéressante. Nous nous promettons d'ailleurs d'y revenir plus loin.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

AVANT-PROPOS

Nous avons envisagé plusieurs aspects de l'immunité antistaphylococcique. Nous savons qu'elle peut exister naturellement chez les animaux et même chez l'homme, révélée par la présence dans leur sérum de l'antitoxine spécifique. Cette antitoxine, nous l'avons également vu, apparaît très rapidement après une ou plusieurs injections d'anastaphylotoxine, et son élaboration dans un organisme atteint par des lésions staphylococciques coïncide en général avec la guérison de celles-ci. Cette constatation est d'une extrême importance.

En effet, voici un malade sujet, par exemple, à de fréquentes poussées de furonculose. Dans son sang, il n'y a que des traces à peine décelables d'antitoxine staphylococcique. On le soumet au traitement anatoxique. Après quelques jours, l'action du vaccin est rendue évidente du point de vue biologique par l'apparition d'anticorps spécifiques dont le taux rapidement s'élève. En même temps, la guérison clinique de la maladie survient. A elle seule cette coïncidence suffit à prouver d'une façon cruciale le rôle curateur dans ce cas de l'antitoxine, et à démontrer que l'immunité antistaphylococcique est avant tout une immunité antitoxique. Est-il possible d'établir qu'elle est aussi antimicrobienne ?

Parfois, des porteurs de staphylococcies cutanées ou autres voient leurs lésions guérir, avec dans leur sang une quantité très faible d'antitoxine, et parfois au contraire, la guérison ne survient pas, malgré la présence à un taux extrêmement élevé de ce même anticorps sérique. Ces cas restent exceptionnels, mais cependant ils se rencontrent. Comment peut-on les expliquer ?

Voilà, certes, des problèmes remarquables ; on peut les

énoncer sous une autre forme : « Que se passe-t-il chez un animal neuf (sans immunité) et chez un animal immunisé par l'anatoxine staphylococcique qui reçoivent dans les mêmes conditions d'expérience, par voies intracutanée, sous-cutanée ou intraveineuse, soit une quantité déterminée d'une suspension de staphylocoques toxigènes ou non, soit une dose de toxine également fixée ? »

Pour connaître leurs solutions, il faut pénétrer dans le mécanisme des réactions histopathologiques qui apparaissent alors.

Quel est l'aspect des lésions traumatiques, microbiennes, toxiques, déterminées par les injections ? Comment évoluent-elles ? Quelles sont les réactions générales des animaux en expérience ?

Ce sont là autant de questions, que nous allons nous efforcer de résoudre.

I. — Nous nous sommes servi de lapins et de cobayes. D'autres expérimentateurs ont utilisé pour des travaux dont le principe était semblable au nôtre, le rat et la souris.

Nous avons choisi le lapin parce qu'il est sensible au staphylocoque et à sa toxine, parce qu'il s'immunise bien contre ce germe et parce que, chez lui, il est facile de pratiquer des injections intraveineuses.

Malheureusement, cet animal possède un tissu conjonctif sous-cutané médiocre, alors que ce même tissu chez le cobaye offre certains avantages pour des recherches histopathologiques. C'est pourquoi nous avons également retenu ce second animal, malgré son aptitude beaucoup moins grande à réagir aux injections d'anastaphylotoxine.

a) Pour chacune des expériences, il y avait un nombre égal de LAPINS neufs (sans immunité naturelle) et de LAPINS immu-

nisés. Ils appartenait au même élevage, à la même espèce, avaient un âge sensiblement le même et leur nourriture était semblable. Ils pesaient en moyenne trois kilogs. Les lapins blancs étaient réservés pour les injections cutanées (car les réactions sont plus aisées à lire), et les lapins gris pour les injections intraveineuses.

Les lapins immunisés devaient leur immunité à trois injections d'une anatoxine staphylococcique non purifiée, titrant environ 15 unités par centimètre cube.

Première injection 1 cc. (voie sous-cutanée)

Seconde injection 2 cc. (voie sous-cutanée)

Troisième injection 4 cc. (voie sous-cutanée)

Cinq jours étaient laissés entre chacune d'elles, et le taux de l'antitoxine sérique développée à la suite de cette vaccination était déterminé sept jours après la dernière piqure. Le plus souvent la méthode employée pour apprécier le degré d'immunité fut la méthode hémolytique, procédé qui utilise, nous le rappelons, le pouvoir hémolytique de la toxine staphylococcique.

En général, le sérum des animaux vaccinés titrait entre 7 et 25 unités.

Nous vérifions toujours, chez les lapins témoins, l'absence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle dans leur sérum.

b) Nous avons utilisé les COBAYES sur une échelle moins grande. Là encore, nous nous sommes servi de cobayes neufs et immunisés en nombre égal.

Ils venaient en majeure partie de l'élevage de l'Institut Pasteur de Garches. La couleur de leurs poils était variable, mais le plus souvent fauve. Ils étaient de la même espèce, avaient à peu près le même âge et absorbaient la même nourriture, tous ces détails ont leur importance.

Ils pesaient entre 400 et 500 grammes.

Les cobayes immunisés avaient acquis leur immunité grâce

à trois injections d'une anatoxine staphylococcique non purifiée dont le titre était de 15 unités par centimètre cube.

Première injection : 1 cc. (voie sous-cutanée), 8 oct. 1936.

Seconde injection : 2 cc. (voie sous-cutanée), 13 oct. 1936.

Troisième injection : 3 cc. (voie sous-cutanée), 19 oct. 1936.

Le taux d'antitoxine sérique, développée par cette vaccination était fixé, grâce à la méthode hémolytique, 7 jours après la dernière injection. Pour recueillir du sang chez le cobaye, il faut recourir à la ponction intracardiaque qui est délicate et entraîne parfois même la mort de l'animal ; c'est là un fait qui complique beaucoup l'expérimentation. Le taux d'antitoxine généralement atteint chez les animaux immunisés se trouvait entre 3 et 20 unités.

Beaucoup de cobayes, enfin, possèdent une immunité naturelle antistaphylococcique, et il est parfois malaisé d'obtenir, pour une expérience, un nombre suffisant de ces animaux entièrement neufs ; c'est un second point qui gêne souvent l'expérimentateur.

c) Nous avons pratiqué chez les lapins et chez les cobayes des INJECTIONS intracutanées et sous-cutanées. Pour mieux lire la réaction, nous avons préalablement épilé ces animaux à l'aide du sulfure de baryum jaune. Certains auteurs trouvent cette méthode critiquable, car elle peut abîmer la peau en la brûlant ; aussi préfèrent-ils utiliser le rasoir. Personnellement, nous estimons qu'avec un peu d'habitude, l'épilation, telle que nous l'avons pratiquée, est sans danger et elle donne d'excellents résultats.

Seuls les lapins ont reçu, par voie intraveineuse, des suspensions de staphylocoques.

II. — A) Nous nous sommes servi de plusieurs SOUCHES MICROBIENNES.

a) *Souche 72* (seulement pour les injections sous et intracutanées). Isolée par P. NÉLIS, on l'utilise aujourd'hui pour la production courante de la toxine staphylococcique en la cultivant sur du bouillon de panse (peptone Martin).

b) *Souche Wood* (seulement pour les injections intraveineuses). C'est une souche de staphylocoques blancs qui fut isolée par F. M. BURNET chez un malade atteint de brûlures étendues.

c) *Souche Kahn et souche Belgrade*. Nous les devons toutes deux à l'obligeance de notre collègue et ami P. MERCIER ; elles ont pour caractère d'être peu toxigènes.

Lorsque nous voulions utiliser l'une d'entre elles, nous l'ensemencions dans plusieurs tubes de gélose ordinaire qui sont d'usage courant, et nous déposons ceux-ci à l'étuve pendant 24 heures. Nous ajoutons alors dans chacun de ces tubes, au moment même des expériences, 5 cc. d'eau physiologique stérile ; nous raclions en ce liquide, à l'aide d'une ôhse, la culture de 24 heures, de façon à obtenir une suspension microbienne bien homogène. Les injections aux animaux d'épreuve étaient pratiquées aussitôt après la saignée, qui permettait de déterminer soit le taux d'antitoxine chez l'animal vacciné, soit l'absence d'immunité chez l'animal témoin.

Injections sous-cutanées et intracutanées avec la souche n° 72 : 2 ou 3 chez le lapin, dans les deux flancs, de part et d'autre de la ligne médiane ; 2 chez le cobaye.

Mêmes injections avec les souches non toxigènes.

Doses injectées en général :

Pour le lapin, en sous-cutanée, $1/3$ de cc. ; en intracutanée, $1/10$ de cc. de la suspension microbienne.

Pour le cobaye, en sous-cutanée, $1/2$ cc. ; en intracutanée, $1/4$ de cc. de la même suspension.

Les injections intraveineuses avec la souche Wood, chez le lapin, comportaient des doses variables : 1 cc. ou $1/2$ cc. de l'émulsion de staphylocoques préparée comme nous l'avons indiqué. Bien entendu, les injections étaient pratiquées chez l'animal neuf et l'animal immunisé, en nombre égal.

B) Quant aux injections de TOXINE, elles n'ont été faites que chez les lapins.

Nous avons utilisé la toxine n° 72, dont la dose test-hémo-lytique est de $\pm$ 0,15 — 0,20.

Chacun des deux flancs des animaux vaccinés ou non recevait par voie intradermique et en trois endroits, 2/10 de cc. d'une dilution soit au 1/60°, soit au 1/200°.

III. — L'intérêt de notre travail consiste à comparer d'abord heure par heure, puis tous les jours, les réactions locales et générales des animaux immunisés et témoins aux injections qu'ils subissent.

Cette comparaison doit se faire macroscopiquement (ce qui est surtout facile pour les lésions tardives) et avec l'aide du microscope pour pénétrer dans l'intimité du processus.

a) Pour ces raisons, au bout de laps de temps bien déterminés (1 heure, 2 heures, 4 heures, 8 heures, etc., jusqu'à 11 jours), après une analyse attentive des manifestations visibles à l'œil nu, nous avons pratiqué des biopsies des zones cutanées où avaient été faites les injections. Nous prélevions au même moment un fragment chez l'animal neuf et un autre chez l'animal vacciné.

L'examen des lésions macroscopiques est déjà très intéressant ; nous le verrons plus loin en les décrivant, mais l'examen histologique des pièces est beaucoup plus instructif et donne des renseignements de tout premier ordre.

L'étude de ces séries de prélèvements dans les deux groupes d'animaux permet de suivre l'évolution de la réaction locale au staphylocoque, et de saisir les modifications véritablement considérables que peut entraîner dans l'organisme qu'elle immunise la vaccination anatoxique.

b) Les animaux neufs, qui ont reçu les germes dans la veine, meurent quelques jours après cette injection. Chaque fois que l'un d'entre eux succombait, nous avons sacrifié un

animal vacciné, qui devait alors servir de témoin, et nous avons prélevé chez tous deux un fragment du poumon, du cœur, du rein, du foie et de la rate, en vue des recherches histologiques ultérieures.

IV. — Nous faisons les biopsies cutanées à l'aide de ciseaux, aussi aseptiquement que possible. La plaie était obstruée avec des agrafes pendant que le fragment prélevé, fixé sur un carton et recoupé pour qu'il soit le plus mince possible, était placé dans le fixateur.

Nous nous sommes servi, sur les conseils du Professeur PEYRON, de deux fixateurs :

a) LIQUIDE DE ZENKER (1894)

Voici sa formule, conseillée par DUBREUILH :

Bichromate de potasse	2 gr. 50
Bichlorure de mercure	5 gr.
Sulfate de soude	1 gr.
Eau distillée	100 cc.

On ajoute au moment de l'emploi 5 cc. d'acide acétique glacial.

Chaque flacon qui recevait une pièce contenait environ 40 cc. de ce liquide dont la couleur est jaune foncé. La pièce y était laissée d'abord 1 heure, puis elle était placée dans un autre flacon, où elle séjournait 23 heures.

Il est inutile de rappeler ici les manipulations pratiquées ensuite, puisqu'elles sont celles couramment utilisées dans tous les laboratoires (lavages à l'eau, passages dans les alcools, etc.).

b) MÉLANGE DE BOUIN-HOLLANDE ou picro-formol cuprique, 1918 (liquide de couleur verte).

HOLLANDE recommande les proportions suivantes :

Eau distillée	100 cc.
Acétate neutre de cuivre	2 gr. 50
Acide picrique	4 gr.
Formol à 40 %	10 cc.
Acide acétique cristallisable	1 cc. 5
Chaque pièce réservée à ce fixateur y était laissée pendant 3 jours.	

V. — Les fragments de peau ou d'organes, une fois inclus (paraffine et cire) étaient coupés au microtome. Les coupes étaient enfin étalées sur lame et colorées.

Le plus grand nombre des colorations ont été effectuées dans le laboratoire du Pr. PEYRON, par Mme BACHELIER, avec une maîtrise remarquable.

Huit méthodes ont été suivies. Nous les énumérons sans les décrire, puisque, pour la plupart, elles sont aujourd'hui classiques. Deux, parmi elles, sont encore inédites, mais nous ne pouvons en parler ici.

1) Méthode de HEIDENHAIN (1891), qui utilise l'hématoxiline à l'alun de fer (fer simple et fer éosine).

2) Méthode à l'hémalun de P. MASSON (hématéine éosine).

3) Méthode de CAJAL au Magenta picro-carmin d'indigo,

4) Méthodes trichromiques de P. MASSON (1912) (différenciation phosphomolybdique).

5) Méthode de MANN (Mann rapide) au bleu de méthyle-éosine.

6) Méthodes BACHELIER, qui comportent : soit la rubine, l'azur 2 et le tanin orange ; soit la fuchsine basique, l'azur 2 et l'alcool acétone.

7) Méthode de GRENACHER (1879) au carmin aluné.

8) Méthode de DOMINICI à l'érythrosine et au bleu de toluidine.

Nous devons à notre collaboratrice une collection de plus de 4.000 lames, dont la perfection est saisissante. Pour ce travail, nous voulons lui exprimer ici même notre profonde reconnaissance.

Il n'a pas été fait de colorations microbiennes, les méthodes histologiques dont nous venons de parler permettant à elles seules de distinguer les germes, lorsqu'ils existent encore dans les tissus.

CHAPITRE PREMIER

LAPINS IMMUNISES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ET LAPINS NEUFS TEMOINS

INJECTIONS INTRA-DERMIQUES ET SOUS-CUTANÉES D'UNE SOUCHE DE STAPHYLOCOQUES TRÈS TOXIGÈNES (S. 72)

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Injections *intra-dermiques* de 1/10 de cc. (1/2 cc. d'une dilution au 1/5) d'une suspension de staphylocoques, S. 72, dans 5 cc. d'eau physiologique stérile.

Injections pratiquées au niveau des deux flancs.

Animaux d'expérience : *lapins*.

Nous décrirons les lésions qui apparaissent, en suivant l'ordre chronologique, comparant toujours animal vacciné et animal neuf témoin.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL NEUF (OU TEMOIN)

Biopsies

Une heure après l'injection

Lapin I. N° 43-53-39.
(Titre antitoxique de son sérum: +10).

MACROSC.: Localement, rien de visible.

MICROSC.: *Prédominance des lésions mécaniques.* Epiderme intact.

Dissociation des faisceaux conjonctifs et des fibres musculaires. Gros amas de staphylocoques par place.

Cette zone malade est celle qui a reçu le liquide injecté. Les régions périphériques sont saines.

Lapin N. N° 30-31-32.
(Titre antitoxique sérique: 0).

MACROSC.: Localement, rien de visible.

MICROSC.: *Prédominance des lésions mécaniques.*

Aspect à peu près identique. Faisceaux conjonctifs dissociés. Germes extrêmement nombreux. Vaisseaux dilatés avec, dans leur lumière, des globules rouges et quelques polynucléaires.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection

Lapin I, N° 43-53-39.
(Taux d'antitoxine sérique: +10).

MACROSC.: Localement, rien de visible. Œdème.

MICROSC.: Lésions mécaniques et début de la *réaction inflammatoire* (mais elle est importante déjà).

Epiderme respecté; faisceaux conjonctifs dissociés, distendus nombreux capillaires très dilatés. Polynucléaires, pour la plupart en excellent état, en grand nombre, disséminés dans

Lapin N. N° 30-31-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Rien de visible, localement.

MICROSC.: Lésions mécaniques et début de la *réaction inflammatoire*. Elle est constituée par des éléments cellulaires moins nombreux que chez l'animal immunisé.

Epiderme et fibres musculaires bien conservés; faisceaux conjonctifs dilacérés; dilata-

le tissu ou formant des anneaux autour de petits vaisseaux. (Diapédèse). Œdème.

Amas de bacilles.

Zones d'hémorragie, en nappe, surtout dans les parties profondes. La couche musculaire n'est pas visible.

tion et congestion vasculaires, œdème.

Quelques polynucléaires normaux sont disséminés dans toute la zone injectée. Germes encore en grand nombre et bien visibles.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre heures après l'injection

Lapin I. N° 43-53-39.

(Titre antitoxique : +10).

MACROSC. : Tuméfaction de la peau, au point d'injection.

Début de nodule inflammatoire.

Rougeur du tissu avec œdème.

MICROSC. : *Réaction cellulaire marquée.*

Epiderme et couche musculaire en bon état. Entre les muscles, infiltration leucocytaire importante.

Le tissu conjonctif dilacéré est comme recouvert par les germes et des polynucléaires très nombreux et très bien conservés. Œdème.

Dilatation vasculaire considérable. Par places, hémorragies en nappe.

Lapin N. N° 30-31-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Lésion presque identique. Nodule inflammatoire peu marqué ; peau rouge et œdématisée.

MICROSC. : *Réaction cellulaire, mais beaucoup moins marquée* que chez l'animal immunisé.

L'épiderme semble un peu diminué d'épaisseur, les faisceaux conjonctifs sont dissociés, la couche musculaire est invisible.

Dilatation des vaisseaux, importante mais non pas considérable ; polynucléaires périvasculaires et disséminés dans le tissu. Ils sont en général en bon état. Œdème.

Hémorragies en nappe.

Présence de germes.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection

Lapin I. N° 43-53-39.

(Titre antitoxique : +10).

Lapin N. N° 30-31-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Nodule inflammatoire plus marqué que le précédent; œdème, rougeur et chaleur de la peau.

MICROSC. : *Afflux leucocytaire extrêmement abondant.*

Epiderme bien conservé; tissu conjonctif dilacéré; dilatation importante des vaisseaux; diapédèse; œdème.

Infiltration leucocytaire (surtout polynucléaires), considérable notamment à la partie inférieure de la coupe. Cellules bien conservées.

Germes moins nombreux.

La couche musculaire est invisible.

MACROSC. : Nodule inflammatoire un peu moins saillant que celui que l'on note chez l'animal immunisé.

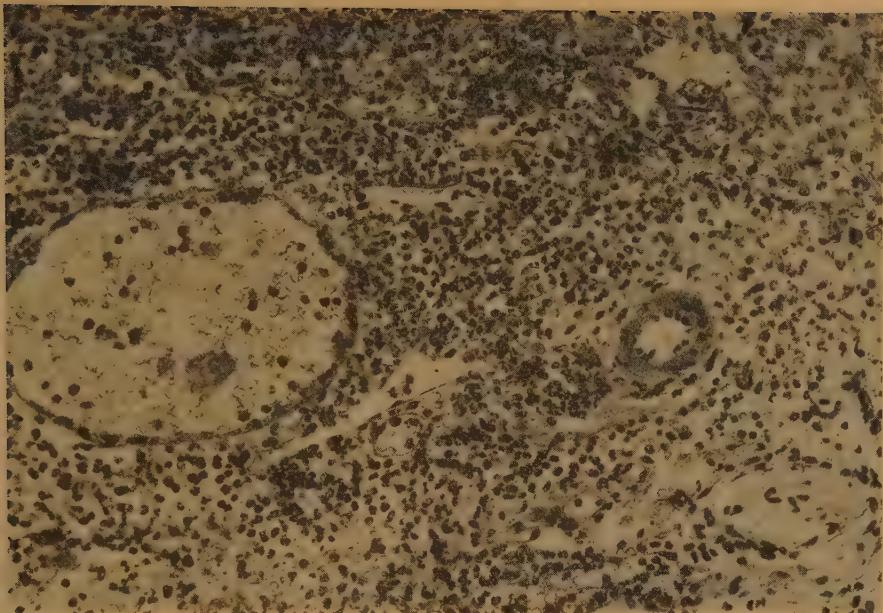
Œdème léger; chaleur, rougeur de la peau.

MICROSC. : *Afflux leucocytaire de moyenne intensité.*

Epiderme bien conservé. Sous l'épiderme, zone hémorragique; faisceaux conjonctifs dilacérés; vaisseaux moyennement dilatés. Œdème.

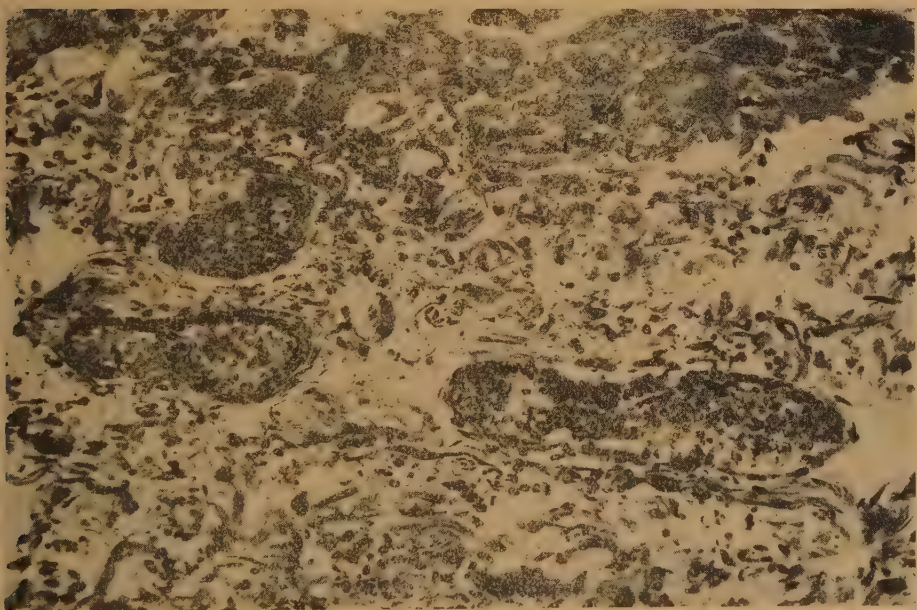
Polynucléaires (éosinophiles) intacts, disséminés dans le tissu, assez peu nombreux.

Il semble que la réaction cellulaire n'arrive pas à se dessiner. La couche musculaire n'est pas visible.



Après une évolution de huit heures : aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée, chez un lapin *immunisé*, par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : le tissu conjonctif un peu dilacéré, la dilatation considérable des vaisseaux (diapedèse) et l'infiltration leucocytaire (polys +) importante déjà autour de ces vaisseaux.



Après une évolution de huit heures, aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *neuf* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : le tissu conjonctif dilacéré, les vaisseaux modérément dilatés, des polynucléaires assez peu nombreux disséminés dans le tissu.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze heures après l'injection

Lapin I. N° 19-20-39.
(Titre antitoxique : +15-20).

MACROSC. : Assez gros œdème entourant un *nodule inflammatoire* nettement délimité; nodule, ayant en son centre, une zone punctiforme escarrotique. L'animal a un excellent état général.

MICROSC. : Sous un épiderme absolument intact, on trouve un tissu conjonctif très dilacéré et très infiltré.

Nombreux vaisseaux congestionnés, avec une ceinture de polynucléaires, presque tous bien conservés. Œdème.

Entre les faisceaux musculaires, en excellent état, se glissent des fusées leucocytaires.

Cette infiltration cellulaire diffuse donne l'impression, de la part de l'organisme, d'une réaction de défense extrêmement énergique.

Les cellules conjonctives ne paraissent pas avoir, dans ce processus, d'activité propre.

Germes +.

Lapin N. N° 24-25-39.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Pas d'œdème. *Légère infiltration* au point d'injection avec une petite ecchymose. Donc, lésion apparemment moins marquée que chez le lapin vacciné. Il semble qu'il y ait un manque de vitalité des tissus. L'animal est fatigué et diarrhéique.

MICROSC. : L'épiderme aminci est décollé de la zone sous-jacente.

Les vaisseaux du tissu conjonctif sont dilatés, mais ne s'entourent pas d'une couronne de polynucléaires.

De nombreux noyaux des faisceaux conjonctifs ne sont plus visibles.

Les fibres musculaires sont lésées. Elles sont déchiquetées et leurs fibrilles, parfois, ne peuvent être distinguées. Dans les travées, infiltration cellulaire très peu marquée.

Il y a, dans l'ensemble des tissus, quelques polynucléaires aberrants, mais ils sont rares.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt heures après l'injection

Lapin I. N° 19-20-39.
(Titre antitoxique : +15-20).

Lapin N. N° 24-25-39.
(Sans immunité antitoxique).



Après une évolution de *quinze heures* : aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *immunisé* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : l'infiltration cellulaire du tissu, extrêmement marquée (polynucléaires surtout).



Après une évolution de *quinze heures* : aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *neuf* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : la dilatation des vaisseaux et l'absence d'infiltration cellulaire dans le tissu conjonctif.

Les faisceaux musculaires commencent à être lésés.

MACROSC. : L'état général du lapin est toujours excellent. Localement, existe une zone inflammatoire marquée, aussi nette que celle décrite quinze heures après l'injection. L'escarre centrale est légèrement plus étendue.

MICROSC. : Epiderme et couche musculaire parfaitement conservés. Infiltration leucocytaire dans les travées des muscles.

Tissu conjonctif œdématié, avec fibres disjointes. Nombreux vaisseaux dilatés ; quelques hémorragies. Polynucléaires et également, quelques mononucléaires, disséminés sur toute la coupe, mais se réunissant aussi par place, pour former de gros amas.

Ils sont particulièrement nombreux au-dessus du muscle et leur aspect est normal.

Germes +.

Réaction cellulaire très importante ; début d'abcès.

MACROSC. : L'animal d'expérience est toujours fatigué et sa diarrhée persiste, abondante.

Localement, au niveau de la région cutanée qui a reçu la suspension microbienne, apparaît un début de *nécrose* : plaque mortifiée, sombre et plissée, bordée par une zone inflammatoire rouge, peu étendue.

MICROSC. : L'épiderme commence à être lésé. Cellules en voie de dégénérescence dont le noyau, légèrement rétracté, se colore intensément à l'hématéine (début de picnose).

Fibres conjonctives disjointes avec des noyaux déjà peu visibles. Peu d'éléments cellulaires disséminés sur la coupe : quelques polynucléaires, et plus rares mononucléaires le plus souvent groupés autour de gros vaisseaux dilatés.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-quatre heures après l'injection

Lapin I. N° 19-20-39.

(Titre antitoxique : +15-20).

MACROSC. : Le lapin garde un état général excellent. *Nodule inflammatoire* de couleur rouge vif intense, et très localisé. En son centre, escarre de toutes petites dimensions.

Lapin N. N° 24-25-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Localement une légère bordure inflammatoire mal délimitée entoure une *zone nécrotique* déjà étendue, au niveau de laquelle la peau est infiltrée et ridée.

Animal fatigué.

MICROSC. : Sous un épiderme d'aspect absolument normal, on trouve une nappe hémorragique peu abondante.

De nombreux polynucléaires, bien conservés, d'abord disséminés, se groupent ensuite dans les parties les plus profondes de la coupe pour former un abcès assez important et nettement localisé.

Autour de cet abcès : gros vaisseaux dilatés. Bordure de polynucléaires et aussi de mononucléaires. Quelques néo-vaisseaux. Œdème.

Muscles sains avec infiltration périfasciculaire.

Germes +.

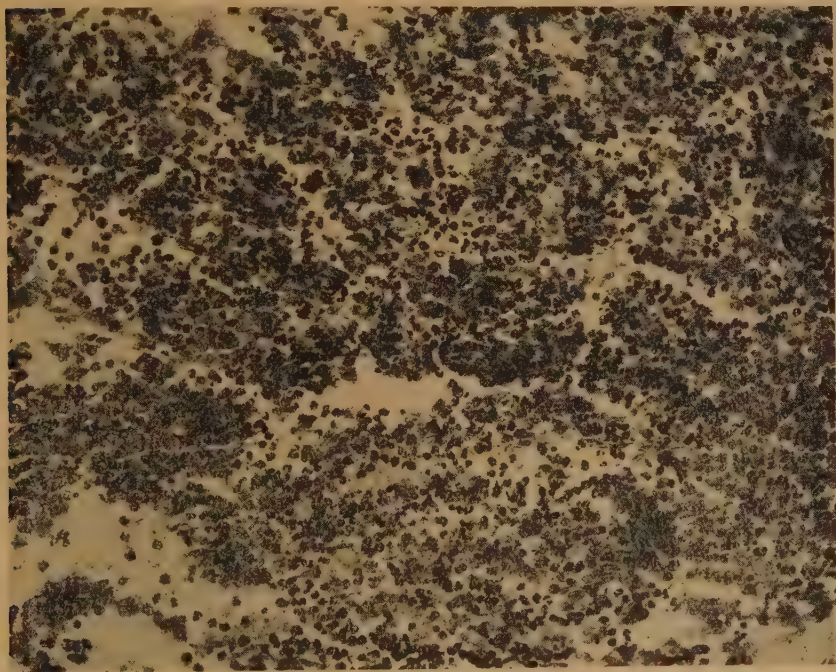
Réaction cellulaire de défense extrêmement marquée. Abcès.

MICROSC. : Epiderme aminci dont les cellules sont dégénérées ; couche cornée très épaisse.

Dans le conjonctif, noyaux des cellules peu visibles (caryorrhexis).

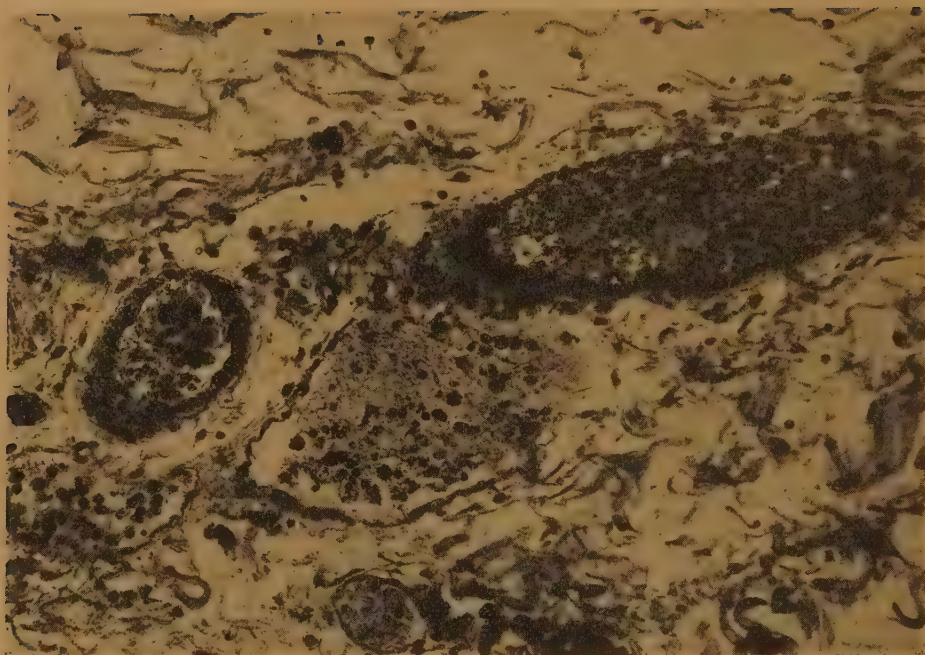
Peu d'éléments polys et mononucléaires disséminés (le plus souvent d'ailleurs altérés).

Pas d'abcès localisé. Fibres musculaires dissociées. Infiltration leucocytaire autour des muscles et dans le muscle. Sous la couche musculaire, gros vaisseaux dilatés, légère réaction cellulaire.



Après une évolution de *vingt-quatre heures* : aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée, chez un lapin immunisé, par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : l'infiltration considérable des polynucléaires (début d'abcès).



Après une évolution de *vingt-quatre heures* : aspect histologique (+ 230) d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *neuf* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : la faible réaction cellulaire autour des vaisseaux dilatés et le début de nécrose des faisceaux conjonctifs.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trente-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 19-20-39.

(Titre antitoxique : +15-20).

MACROSC. : Etat général de l'animal absolument excellent. *Nodule inflammatoire* au point d'injection, très net, extrêmement bien délimité, faisant saillie sur la peau qui l'entoure.

Au centre du nodule, très petite escarre.

Lapin N. N° 24-25-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Localement *nécrose* occupant une surface de deux centimètres de diamètre. Les contours de cette plaque mortifiée sont sinueux et ses limites exactes difficiles à préciser. Le lapin était très malade au moment de l'examen. Il de-

MICROSC. : 1° Epiderme intact.

2° Sous l'épiderme, dissociation des faisceaux conjonctifs légèrement œdématisés et dont les noyaux sont absolument normaux. Polynucléaires extrêmement nombreux, en bon état disséminés, puis,

3° Se groupant en un abcès bien limité.

4° Entourant cet abcès, gros vaisseaux dilatés et début de réaction nette, à mononucléaires ++ de tailles diverses ; quelques polynucléaires dégénérés abherrants présentent un protoplasme homogène, acidophile, et un noyau picnotique.

5° Fibres musculaires intactes ; entre les travées, polynucléaires nombreux, en excellent état.

6° Germes +.

avait succomber deux jours plus tard.

A l'autopsie, tous ses organes étaient congestionnés, mais, macroscopiquement, il n'y avait pas d'abcès rénaux visibles.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quarante-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-39.

(Titre antitoxique : +25-30).

MACROSC. : Animal bien portant ; localement, *nodule inflammatoire* saillant, rouge, intense, très localisé. En son centre, petite escarre ; autour du nodule la peau semble saine.

MICROSC. : 1° Epiderme sain.

2° Dans le conjonctif sous-jacent, quelques cellules inflammatoires (polynucléaires +) disséminées. De plus, les cellules conjonctives elles-mêmes sont entrées en activité. Elles ont perdu leurs prolongements, elles

Lapin N. N° 22-23-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué ; localement, *nappe nécrotique* diffuse, brunâtre, mal délimitée. Entourant cette nappe, les téguments sont un peu rouges et chauds.

s'arrondissent et se multiplient. En approchant de l'abcès, on constate ainsi l'apparition de cellules inflammatoires histiogènes de plus en plus nombreuses (macrophages).

3° Abcès extrêmement bien localisé, pus avec polynucléaires, plus ou moins altérés, et faisceaux conjonctifs nécrosés.

4° Entre l'abcès et la couche musculaire, infiltration des cellules histiogènes de néo-formation.

Néo-vaisseaux.

5° Muscles intacts. Dans les espaces inter-fasciculaires : infiltration leucocytaire entourant de gros vaisseaux dilatés (polynucléaires bien conservés).

6° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Cinquante-six heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-39.

(Titre antitoxique : +25-30).

MACROSC. : Animal bien portant ; localement, *nodule inflammatoire* semblable au précédent, également très localisé, saillant sur la peau comme un mamelon.

Au centre du nodule, escarre punctiforme.

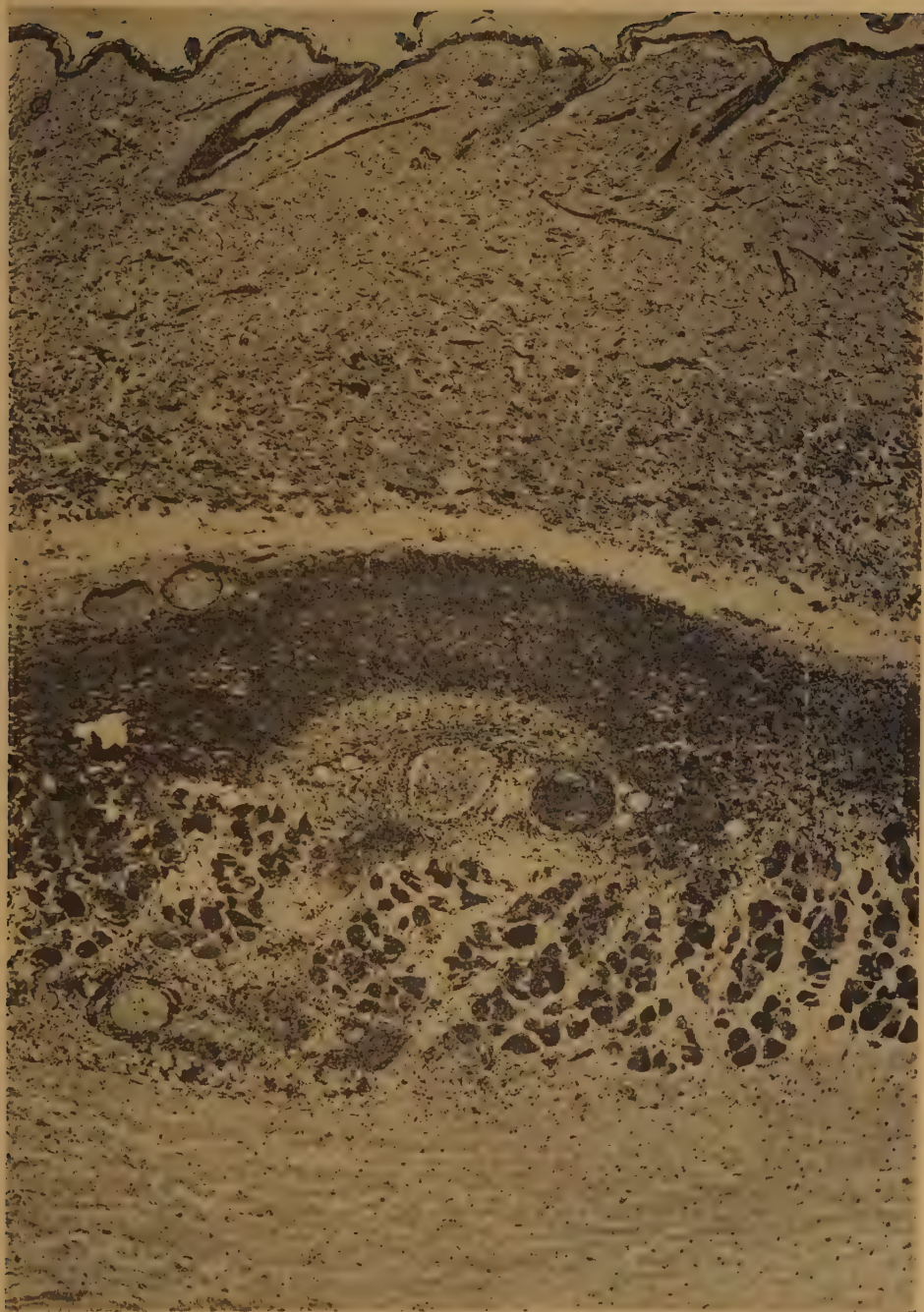
Lapin N. N° 22-23-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué ; localement, *nappe nécrotique* diffuse, noirâtre, étendue, entourée par une zone inflammatoire peu active mais assez large.

MICROSC. : 1° Epiderme extrêmement atteint, très étroit, avec des noyaux rétractés, anguleux et uniformément colorés à l'hématéine (picnose).

2° Tissu conjonctif nécrobiotique. Presque tous les corps nucléaires ont disparu et la coupe présente l'aspect d'une



Après une évolution de *cinquante-six heures* : aspect histologique (+ 74) d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *neuf* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : la nécrose de l'épiderme et du tissu conjonctif sous-jacent. Cette nécrose est limitée sur sa face profonde par une nappe purulente (vaisseaux dilatés) et des faisceaux musculaires très altérés.

masse homogène, ayant pris intensément l'éosine.

Pas de vaisseaux visibles.

3° Dans la zone sous-jacente, moins atteinte, on retrouve des germes et des polynucléaires, plus ou moins altérés, et se groupant parfois en amas. Également, réaction de cellules mononucléées, surtout aux environs de vaisseaux extrêmement dilatés.

4° Les muscles sont très atteints. Ce n'est que profondément qu'il redevient possible de distinguer les fibrilles.

5° Sous la couche musculaire, nappes hémorragiques avec polynucléaires nombreux, en assez bon état.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Soixante-douze heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-39.

(Titre antitoxique : +25-20).

MACROSC. : Animal bien portant. Localement, *nodule inflammatoire*, gros comme un petit pois, nettement circonscrit par la peau saine, comme par un anneau. Sous la zone escarrotique centrale de faibles dimensions, petit abcès de pus staphylococcique.

MICROSC. : 1° Epiderme bien conservé, sauf en un point où vraisemblablement le rasoir du microtome l'a amputé.

2° Globules rouges et polynucléaires sains, disséminés dans le tissu conjonctif immédiatement sous-jacent.

Lapin N. N° 22-23-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué. Localement: *nappe nécrotique* et zone inflammatoire périphérique diffuse et étendue. Cette nappe mortifiée a progressé vers la ligne médiane du ventre du lapin et possède actuellement une forme oblongue.

MICROSC. : 1° L'épiderme n'est plus représenté que par une mince ligne rouge, sur laquelle on retrouve, par endroits, les vestiges d'un noyau picnotique. Plus souvent, ce noyau a disparu (caryolyse).

2° Le tissu conjonctif sous-

3° Puis plus profondément réaction extrêmement intense des cellules histiogènes. Capillaires dilatés ; néo-vaisseaux. Un tissu conjonctif jeune est en voie de formation. Les mononucléaires sont extrêmement nombreux. On reconnaît des lymphocytes et des histiocytes.

Un réseau de fibroblastes jeunes entoure ces cellules inflammatoires, et l'ensemble forme une véritable « coque » autour,

4° D'un abcès remarquablement collecté.

5° Muscles absolument sains ; dans les travées inter-fasciculaires, vaisseaux enflammés et quelques polynucléaires en bon état.

6° Germes +.

épidermique a l'aspect d'une masse homogène de teinte uniformément rouge. Les noyaux des cellules sont absolument invisibles.

3° Sous cette couche nécrosée, s'étale un abcès en nappe avec polynucléaires altérés (pyophages et macrophages).

4° Il est limité par des cellules histiogènes de néo-formation. On retrouve dans ce tissu conjonctif nouveau des éléments de tous âges (près de l'abcès des grands et des moyens mononucléaires, des lymphocytes, puis des fibroblastes jeunes). Il existe également des histiocytes, en petit nombre.

5° Les muscles sont très atteints, et on ne peut plus reconnaître leurs fibrilles.

Polynucléaires dans les travées inter-fasciculaires ; dilatation des vaisseaux.

6° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre-vingts heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-39.

(Titre antitoxique : +25-30).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, le *nodule inflammatoire*, encore très localisé et saillant, est moins rouge que celui que nous avons décrit 72 heures après l'injection. La lésion commence à régresser et l'intensité de l'inflammation décroît. Sous la petite escarre centrale, abcès avec pus jaune, bien lié.

Lapin N. N° 22-23-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué.

Localement : *nappe nécrotique* de dimensions sensiblement égales à celles de la lésion précédente. Même orientation vers les parties déclives du ventre du lapin. Zone inflammatoire périphérique moins intense.



Après une évolution de soixante-douze heures : aspect histologique (+ 19) d'une lésion intracutane déterminée, chez un lapin immunisé, par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarque : combien l'abcès est nettement circonscrit. Les muscles sous-jacents sont absolument sains.

MICROSC. : Epiderme et muscles en parfait état. Autour de l'abcès, prolifération extrêmement marquée du tissu conjonctif de néo-formation (éléments de différents âges) : véritable coque.

Histiocytes nombreux. En dehors de l'abcès, faisceaux conjonctifs légèrement infiltrés par des polynucléaires intacts. Néo-vaisseaux un peu enflammés.

Gros vaisseaux encore dilatés.

MICROSC. : 1° L'épiderme est à peu près invisible, caryolyse absolue.

2° Le tissu conjonctif sous-jacent est une masse mortifiée sans noyaux, où l'on retrouve, par place, des vestiges de follicules pileux.

3° Un abcès en nappe (polynucléaires plus ou moins altérés) forme la limite inférieure de la nécrose.

4° Longeant cet abcès, une barrière conjonctive où se rencontrent encore de nombreux polynucléaires est en voie de formation.

Quelques histiocytes.

5° Muscles atteints de dégénérescence.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre jours après l'injection

Lapin I. N° 34-36-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MICROSC. : Animal bien portant.

Localement, *nodule inflammatoire* bien localisé, moins saillant, rose plutôt que rouge. Léger point escarrotique central et, sous-jacent, petit abcès de pus bien lié.

MICROSC. : Epiderme et muscles sains.

Autour de l'abcès de petites dimensions, prolifération intense du tissu conjonctif jeune.

Des fibres collagènes déjà très nombreuses ont épaissi la coque précédemment décrite. Egale abondance des fibroblastes jeunes, et au voisinage même

Lapin N. N° 32-35-52.

(Sans immunité antitoxique).

MICROSC. : Animal en bonne santé apparente.

Localement, large placard inflammatoire avec *nappe nécrotique* étendue en son centre. Ce qui frappe à l'examen, c'est cette atonie des tissus qui, semble-t-il, ne parviennent pas à réagir.

MICROSC. : L'épiderme a disparu.

Nécrose du tissu conjonctif sous-jacent.

Un tissu conjonctif jeune (grands mononucléaires) limite cette nécrose sur sa face inférieure.



Après une évolution de *quatre jours* : aspect des lésions intracutancées déterminées, chez un lapin immunisé, par trois injections de staphylocoques toxigènes.
Remarque : l'état général précaire de l'animal.

de l'abcès, de grands mononucléaires. Histiocytes ++.

Enfin présence de lymphocytes, de plasmocytes, de néo-vaisseaux un peu enflammés et d'orientation perpendiculaire à la surface cutanée. Légère infiltration périphérique de polynucléaires.

De nombreux polynucléaires plus ou moins lésés infiltrent ce nouveau tissu. Cellules fibroblastiques déjà en grand nombre.

Quelques histiocytes.

Les muscles sont atteints de dégénérescence.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection

Lapin I. N° 34-36-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : *nodule inflammatoire* bien circonscrit par le tissu sain voisin, en voie de régression. Il est nettement moins net que les précédents. La partie centrale est le siège d'un petit abcès.

MICROSC. : Sur la coupe, l'abcès est énucléé. Il est entouré par une coque fibroblastique épaisse et en pleine activité.

Nombreux mononucléaires, quelques polys. Néo-vaisseaux dilatés. Muscles sains.

Aspect d'une lésion qui évolue rapidement vers la cicatrisation.

Lapin N. N° 32-35-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : L'état général de l'animal semble bon.

Localement : *nappe nécrotique* dure, noirâtre, étendue, dont la surface est plissée, et dont les bords rigides sont limités par une zone inflammatoire rouge, molle, diffuse.

MICROSC. : Sur la coupe, le tissu nécrotique est éliminé. Petit abcès mieux limité que ceux décrits précédemment chez les animaux non vaccinés, et qui semble serré de toutes parts par le tissu conjonctif néo-formé.

Grandes cellules fibroblastiques abondantes et très nombreux mononucléaires. (Grands monos +).

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Neuf jours après l'injection

Lapin I. N° 34-36-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

Lapin N. N° 32-35-52.

(Sans immunité antitoxique).



Après une évolution de *quatre jours* : aspect des lésions intracutanées déterminées,
chez un lapin *neuf*, par trois injections de staphylocoques toxigènes.
Remarque : l'excellent état général de l'animal.

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : *petit nodule inflammatoire* qui progresse vers la guérison. L'épiderme sus-jacent, de couleur pâle, desquame finement. Le pus de l'abcès a été évacué par un étroit pertuis.

MACROSC. : Localement, comme toujours, les tissus n'ont pas réagi, et ce qui retient l'attention dès le premier examen, c'est l'impression du « diffus ».

Sous les bords décollés de la *plaque nécrotique*, on voit un abcès peu abondant, en nappe. Zone inflammatoire périphérique mal limitée.

MICROSC. : Sous les débris nécrosés, abcès circonscrit par un tissu de granulation. Des deux côtés de la lésion l'épiderme sain commence son processus de « glissement ».

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Onze jours après l'injection

Lapin I. N° 34-36-39.

(Titre antitoxique : +7-10).

MACROSC. : Animal bien portant. Localement *très petit nodule* d'une inflammation à sa dernière phase d'évolution.

Lésion extrêmement limitée, pâle et aplatie. En son centre, micro-abcès enfermé dans une coque fibreuse.

Tissu cicatriciel +.

Lésion éteinte.

MICROSC. : Abcès presque énucléé, limité par une « coque » conjonctive en pleine prolifération.

Tissu de granulation extrêmement actif ; plasmocytes.

Cellules fibroblastiques abondantes.

De chaque côté de la lésion, « glissement » épidermique.

Lapin N. N° 32-35-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Localement lésion absolument identique aux précédentes.

a) Large *nappe nécrosée et sanieuse*.

b) Bordure inflammatoire large, atone et mal limitée. L'animal est très fatigué.

MICROSC. : L'épiderme qui a effectué son processus de glissement et le tissu de granulation délimitent les bords d'un cratère où se trouvent les tissus mortifiés.

Dans et surtout sous la couche granuleuse, nombreux vaisseaux dilatés. Dans leur lumière, globules rouges et polynucléaires.

Plus profondément, zone fibroblastique de néo-formation.

DEUXIEME SERIE D'EXPERIENCES

Injections *sous-cutanées* de 1/3 de cc. d'une suspension de staphylocoques — S. 72 — dans 5 cc. d'eau physiologique stérile.

Injections pratiquées au niveau du ventre.

Animaux d'expérience : *lapins*.

Nous décrirons les lésions qui apparaissent, en suivant l'ordre chronologique, comparant toujours animal vacciné et animal neuf témoin.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL NEUF (OU TEMOIN)

Biopsies

Une heure après l'injection

Lapin I. N° 47-48-39.

(Titre antitoxique de son sérum : +10-15).

MACROSC. : Animal en excellente santé. Localement : rien de visible.

MICROSC. : *Lésions mécaniques* +. Epiderme intact.

Déchirure des tissus conjonctifs. Légère congestion des vaisseaux, mais surtout hémorragies; globules rouges et polynucléaires intacts disséminés.

Germes +.

La couche musculaire n'est pas visible sur la coupe.

Lapin N. N° 24-25-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant. Localement : rien de visible.

MICROSC. : *Lésions à peu près identiques*. Déchirures des tissus.

Hémorragies très abondantes, en nappe.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection

Lapin I. N° 47-48-39.
(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, rien de visible.

Lapin N. N° 24-25-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, rien de visible.

MICROSC. : 1° Epiderme intact.
2° Sous l'épiderme, hémorragies abondantes. Quelques polynucléaires disséminés, en bon état.

3° Déchirure des faisceaux conjonctifs. Dans les vaisseaux dilatés, début de margination des leucocytes et de diapédèse.

4° Œdème +.

5° Germes +.

6° La couche musculaire n'est pas visible sur la coupe.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre heures après l'injection

Lapin I. N° 47-48-39.
(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, début d'œdème des tissus ; pas de rougeur.

Lapin N. N° 24-25-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal en bonne santé. Localement, œdème déjà important au point d'injection.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection

Lapin I. N° 47-48-39.
(Titre antitoxique : + 10-15).

Lapin N. N° 24-25-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement : œdème marqué de la paroi cutanée.

MICROSC. : *Réaction cellulaire extrêmement nette déjà.*

1° Epiderme bien conservé.

2° Dislocation mécanique des fibres conjonctives. Hémorragies en nappe, vaisseaux dilatés.

3° A la partie profonde du tissu conjonctif, infiltration leucocytaire considérable.

Polynucléaires en excellent état, entourant des germes très nombreux. Prolifération également abondante de cellules mononucléées.

Œdème +.

4° Faisceaux musculaires intactes.

MACROSC. : Animal en bonne santé. *In loco* : œdème très important. « Teinte triste » des téguments.

MICROSC. : *Réaction cellulaire beaucoup moins intense.*

1° Epiderme bien respecté.

2° Déchirure des fibres conjonctives ; peu de dilatation et de congestion des vaisseaux. Quelques hémorragies diffuses en nappe.

3° A la partie profonde du tissu conjonctif, polynucléaires peu nombreux, disséminés sur la coupe et déjà altérés. On n'observe pas les figures de phagocytose, évidentes chez le lapin vacciné.

4° Germes +.

5° La couche musculaire n'est pas visible ici.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze heures après l'injection

Lapin I. N° 17-39-93-45.
(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement : léger œdème, moins net que celui signalé huit heures après l'injection.

Rubéfaction légère de la peau.

MICROSC. : *Réaction cellulaire importante.*

1° Epiderme intact.

2° Faisceaux conjonctifs un peu dilacérés. Hémorragies en nappe. Infiltration leucocytaire abondante (se retrouve dans les nerfs), polynucléaires nombreux

Lapin N. N° 49-50-39.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : œdème moins net que celui noté au stade précédent, mais plus important, chez ce lapin neuf, que chez le lapin vacciné témoin.

Rubéfaction légère de la peau.

MICROSC. : *Réaction cellulaire peu marquée.*

1° Epiderme bien conservé.

2° Lésions mécaniques encore très visibles : dilacération des

et en bon état. Vaisseaux dilatés avec anneaux de polys.

3° Œdème marqué.

4° Fibres musculaires bien conservées ; leucocytes abondants et se groupant par places en amas, dans les travées interfasciculaires.

5° Germes +.

tissus. Vaisseaux dilatés et hémorragies diffuses.

3° Disséminés sur la coupe, quelques polynucléaires, plus ou moins bien conservés ; ils sont groupés par endroits.

4° Légère réaction également des cellules mononucléées.

5° Œdème +.

6° Germes +.

7° La couche musculaire n'est pas visible ici.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt heures après l'injection

Lapin I. N° 17-39-93-45.

(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Localement, début d'une tuméfaction « résistante » à la pression des doigts ; l'épiderme commence à rougir plus nettement.

On ne peut distinguer exactement les limites de cette inflammation.

MICROSC. : *Lésion profonde et diffuse caractérisée par une grosse infiltration leucocytaire.*

1° Epiderme en bon état.

2° Dislocation et déchirure des tissus sous-jacents ; hémorragies ; vaisseaux dilatés, diapédèse et polynucléaires extrêmement nombreux disséminés sur toute la coupe. Ils sont intacts.

3° Œdème +.

4° Germes +.

5° Muscles en bon état. Dans les travées interfasciculaires,

Lapin N. N° 49-50-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant. Localement, début d'une nécrose diffuse ; à l'inverse de ce qu'on voit chez le lapin immunisé dont la lésion est « saillante » et se révèle par du « gonflement », la lésion du lapin neuf se caractérise par un « flétrissement » cutané. La peau prend une teinte « mortifiée » sombre, un peu verdâtre.

MICROSC. : *Peu de réactions cellulaires et début de nécrose.*

1° Epiderme en général respecté mais aminci par place. Sous l'épiderme, grosse hémorragie diffuse (ecchymose).

2° Faisceaux conjonctifs encore dilacérés.

Réaction cellulaire (polynucléaires altérés) extrêmement faible.

infiltration leucocytaire, dilatation des vaisseaux et globules rouges abhorrants.

Vaisseaux dilatés, mais peu de diapédèse. Œdème.

3° Les fibrilles musculaires ne sont plus partout visibles.

4° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-quatre heures après l'injection

Lapin I. N° 17-39-93-45.

(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Animal en bon état. Localement, tuméfaction plus marquée et surtout beaucoup mieux localisée que celle décrite à la quinzième heure.

Tuméfaction avec ses symptômes cardinaux (rubor, calor, dolor). La lésion localisée provoquée par l'injection sous-cutanée de staphylocoques est plus importante que celle due à l'injection intra-cutanée des mêmes germes (dose administrée plus forte).

MICROSC. : 1° Epiderme et muscles intacts (fibrilles bien conservées).

Tissu conjonctif un peu dissocié encore. Œdème +. Dilatation et congestion vasculaires, diapédèse.

2° La lésion commence entre les faisceaux musculaires et se montre surtout nette sous le muscle. En ce point, les polynucléaires, très nombreux et plus ou moins lésés, se groupent pour déterminer la formation d'un abcès.

3° Germes +.

Lapin N. N° 49-50-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal un peu fatigué. Localement, *nécrose* encore peu intense, mais couvrant déjà une surface notable. Teinte gris sale et « triste » de l'épiderme « flétri ».

Entourant cette zone mortifiée, légère bordure rouge inflammatoire, peu marquée, et elle-même, diffuse.

MICROSC. : 1° Epiderme aminci.

2° Un grand nombre de faisceaux conjonctifs sont atteints par un début de nécrose, et leurs noyaux pour la plupart ont disparu.

Caryorrhexis. Œdème.

3° Peu d'éléments polys et mononucléaires disséminés sur la coupe (le plus souvent altérés).

Vaisseaux dilatés avec faible bordure de polynucléaires.

4° Muscles lésés (fibrilles beaucoup moins nettes que normalement).

Hémorragie en nappe sous-musculaire.

5° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trente-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 17-39-93-45.
(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : *tuméfaction* nette grosse comme un pois, très localisée, rouge, chaude et un peu fluctuante déjà. Nettement délimitée, surtout sur le tissu sain environnant.

Lapin N. N° 49-50-39.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal un peu fatigué. Localement : *nécrose* très nette et très marquée. Plaque nécrotique de 1 cm. 1/2 de large sur 3 de long, dure, noirâtre, épaisse. Elle tend déjà à se séparer nettement du tissu sain qui l'entoure.
Une mince ligne rouge inflammatoire limite les bords irréguliers de la plaque.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quarante-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 41-42-39.
(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : *tuméfaction* importante, très localisée, de couleur rouge vif ; fluctuation plus nette aux doigts.
La peau qui entoure la lésion est absolument saine.

Lapin N. N° 26-27-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal très amaigri.
Localement : *placard de nécrose* large, nettement plus important que celui signalé au stade précédent, avec des bords sinueux et irréguliers.
Une légère zone inflammatoire entoure cette plaque qui est dure et sèche au toucher.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Cinquante-six heures après l'injection

Lapin I. N° 41-42-39.
(Titre antitoxique : + 7-10).

Lapin N. N° 26-27-52.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : *nodule inflammatoire* assez marqué faisant saillie sur la peau saine voisine, rouge.

Petite zone escarrotique centrale. Fluctuation légère.

MICROSC. : Réaction inflammatoire d'importance moyenne.

1° Epiderme et follicules pileux parfaitement bien conservés.

2° A la partie profonde du tissu conjonctif, *abcès* localisé dont les polynucléaires sont aisément reconnaissables.

3° Entourant cet abcès, prolifération d'un tissu conjonctif jeune (grands mononucléaires et lymphocytes).

4° Histiocytes +.

5° En dehors de cette zone néo-formée, faisceaux conjonctifs bien nets avec légère infiltration de polynucléaires.

Vaisseaux dilatés et congestionnés ; diapédèse. Quelques hémorragies.

6° Germes +.

7° La couche musculaire n'est pas visible sur la coupe.

MACROSC. : Animal très fatigué.

In loco : large placard de *nécrose* de dimensions encore plus importantes que celles décrites au stade précédent.

Légère bordure inflammatoire périphérique. Aspect « atone » du revêtement cutané.

MICROSC. : Nécrose +.

1° Epiderme aminci, avec des cellules fortement teintées par l'éosine. Les noyaux cellulaires sont rétractés et uniformément colorés à l'hématéine (picnose).

2° *Nécrose* « rose pâle » intense et diffuse de tous les faisceaux conjonctifs qu'il est difficile de reconnaître.

3° A la partie profonde de la coupe, au-dessus du muscle, infiltration leucocytaire abondante (polys plus ou moins altérés). Les nerfs sont infiltrés. Vaisseaux dilatés avec anneaux de cellules inflammatoires ; hémorragies diffuses en nappe.

4° Faible réaction conjonctive ; quelques éléments jeunes ; histiocytes +.

5° Muscles pour la plupart atteints de dégénérescence.

6° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Soixante-douze heures après l'injection

Lapin I. N° 41-42-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Le lapin semble un peu fatigué. *In loco* : *tuméfaction* assez marquée mais restant très localisée, rouge vif. En son milieu, petite escarre.

Lapin N. N° 26-27-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal très malade. Localement : lésion analogue à la précédente mais encore plus étendue. La *nécrose* gagne les parties déclives du ventre de l'ani-

MICROSC. : 1° Epiderme épais en excellent état.

2° A la partie profonde du tissu conjonctif, abcès bien limité, dont les polynucléaires difficiles à reconnaître, dans la zone centrale, sont mieux conservés dans les couches périphériques.

3° Autour de cet abcès, prolifération extrêmement abondante d'un tissu conjonctif de néo-formation (grands et moyens mononucléaires, groupés autour de néo-vaisseaux enflammés, lymphocytes, plasmocytes). Dans la partie la plus interne de cette zone, macrophages très nets. Disséminés dans ce nouveau tissu, globules rouges ; histiocytes +.

4° Dilatation des vaisseaux et diapedèse, légère infiltration leucocytaire diffuse dans le conjonctif périphérique (éosinophiles +).

5° Muscles sains.

6° Germes +.

mal et dessine sur les flancs de celui-ci, une large nappe noirâtre.

MICROSC. : Epiderme étroit avec des noyaux picnotiques. Parfois même caryolyse.

2° Les follicules pileux très atteints sont noyés dans un tissu conjonctif sous-épidermique qui présente l'aspect d'une masse homogène uniformément colorée en rouge. Corps nucléaires pour la plupart invisibles. ♣

3° Sous cette couche de nécrose, abcès dont les éléments sont particulièrement mortifiés.

4° Légère ébauche de réaction conjonctive, avec néo-vaisseaux enflammés.

5° Muscles très atteints de dégénérescence vitreuse. Multiplication de leurs noyaux.

Dans les travées inter-fasciculaires, globules rouges nombreux et polynucléaires intacts.

6° Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre-vingts heures après l'injection

Lapin I. N° 41-42-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal un peu fatigué (?). Localement : lésion semblable à celle du stade précédent, mais plus petite, également bien localisée. On a nettement l'impression que le processus inflammatoire commence à régresser. Teinte plus pâle des téguments. Petite escarre au centre du foyer.

Lapin N. N° 26-27-52.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal très malade, diarrhée. Localement : zone nécrobiotique extrêmement étendue, noirâtre, sèche. Ici, la lésion, loin de régresser, semble encore augmenter d'intensité et de largeur. Grand axe orienté de haut en bas.

Bordure inflammatoire périphérique peu intense et diffuse,

MICROSC. : En allant des couches superficielles aux couches profondes de la coupe, on trouve successivement :

1° Un épiderme absolument sain ;

2° Un tissu conjonctif légèrement infiltré par des leucocytes en bon état, le plus souvent groupés autour de vaisseaux dilatés.

3° Un tissu conjonctif formé d'éléments nouveaux (mononucléaires de différentes tailles, fibroblastes jeunes avec noyaux aisément visibles). Processus de réparation extrêmement actif.

Histiocytes ++.

4° Les cellules de néo-formation entourent un abcès nettement localisé (polynucléaires dégénérés +).

5° Entre les faisceaux musculaires qui sont en excellent état, nombreux vaisseaux dilatés ; nappe de globules rouges et de polys intacts.

avec œdème mou, gardant l'empreinte du doigt (godet).

MICROSC. : Nécrose considérable de toutes les couches superficielles de la peau, qu'il est impossible de distinguer. Nous nous trouvons en présence d'une masse mortifiée sans noyaux, avec, par places, de rares vestiges pileux.

2° Sous cette région nécrosée, abcès en nappe d'une importance extrême, avec des éléments très altérés. Cet abcès envoie des prolongements entre :

3° Les faisceaux musculaires complètement dégénérés.

4° Légère ébauche de réaction conjonctive ; quelques cellules jeunes autour de néo-vaisseaux enflammés. Nerfs infiltrés. Polynucléaires en assez bon état disséminés dans le tissu.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre jours après l'injection

Lapin I. N° 9-10-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant. *In loco* : petit nodule inflammatoire, rose, un peu aplati, semblant en voie rapide de régression ; légère fluctuation ; tissus sains environnants.

MICROSC. : Ce qui domine ici, ce sont les *processus de réparation*.

Lapin N. N° 21-23-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué. Localement : formidable placard de nécrose de 5 à 6 cm. de diamètre. Œdème diffus des parties déclives du ventre du lapin. Grosse inflammation périphérique ; lésion en voie d'extension très nette.

MICROSC. : Nécrose massive

1° Limitant deux abcès situés l'un au-dessus du muscle, l'autre au-dessous ; prolifération intense du tissu conjonctif jeune. Des fibres collagènes déjà extrêmement nombreuses, forment une coque épaisse autour des zones mortifiées.

On reconnaît des mononucléaires de tailles diverses et des cellules fibroblastiques de différents âges. Néo-vaisseaux abondants légèrement enflammés et orientés perpendiculairement au revêtement malpighien.

2° Légère infiltration de leucocytes en bon état et de globules rouges, dans le conjonctif périphérique.

3° Epiderme et couche musculaire parfaitement conservés.

étendue, considérable, et on ne peut distinguer aucune des couches superficielles de la peau.

Les muscles mêmes sont nécrosés. Entre les faisceaux musculaires, nappes purulentes avec des polynucléaires très altérés.

Vaisseaux dilatés, hémorragies diffuses

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection

Lapin I. N° 9-10-39.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC.: Animal bien portant.

Localement: nodule inflammatoire en nette voie de régression. Les téguments ont une teinte pâle caractéristique. Fine desquamation furfuracée de l'épiderme.

Au centre du foyer inflammatoire subaigu, petite plaque d'escarre.

MICROSC.: Processus de guérison déjà très net et tissu de granulation en pleine activité.

Lapin N. N° 21-23-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Animal très fatigué.

Localement, lésion à peu près semblable à la lésion précédente, mais encore plus étendue.

Entre la peau saine et la peau malade, se dessine un sillon d'élimination; à ce niveau, et sous la *croûte mortifiée noirâtre*, dont les bords se soulèvent, nappe sanieuse.

Zone inflammatoire périphérique large et diffuse.

MICROSC.: Sous une zone nécrosée d'une épaisseur con-

Mononucléaires extrêmement nombreux et cellules fibroblastiques également abondantes. Tissu conjonctif de néo-formation.

Ce tissu enserre un abcès central, dont les limites sont ainsi fixées exactement.

Quelques polynucléaires intacts et de nombreux globules rouges sont disséminés dans le conjonctif périphérique, ou groupés autour de vaisseaux dilatés.

Epiderme et couche musculaire en parfait état.

Autour de l'abcès, histiocytes: + + +.

sidérable, couche purulente (polynucléaires extrêmement altérés).

Cet abcès en nappe est bordé par un conjonctif de néoformation. Grands mononucléaires, quelques lymphocytes, cellules fibroblastiques, mais elles restent peu nombreuses.

Sous les faisceaux musculaires totalement dégénérés, hémorragies et nombreux polys en assez bon état.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Neuf jours après l'injection

Lapin I. N° 9-10-39.

(Titre antitoxique: + 7-10).

MACROSC.: Animal bien portant.

Localement: *petit nodule inflammatoire* en voie de régression. Lorsqu'on l'incise, un peu de pus jaune et bien lié s'écoule. L'abcès est limité par une véritable coque, et la zone mortifiée semble être ainsi énucléée.

Tissus périphériques absolument sains.

MICROSC.: Une « coque » fibroblastique épaisse entoure un petit abcès dans le conjonctif sous-épidermique.

En dehors de cette zone cicatricielle, infiltration leucocytaire très peu marquée (éosinophiles: +).

Lapin N. N° 21-23-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Animal très malade, amaigri.

Localement: *large placard nécrosé* qui envoie des prolongements vers les parties déclives.

Sous cette plaque, dont les bords se soulèvent, *nappe purulente*.

MICROSC.: Nécrose cutanée considérable, avec sur sa face profonde une couche de polynucléaires extrêmement altérés.

Tissu de granulation plus net que précédemment.

Muscles atteints de dégénérescence et souvent difficiles à reconnaître.

L'épiderme est absolument sain, sauf au niveau du pertuis par où le pus s'est écoulé.

Follicules pileux en excellent état. Quelques vaisseaux dilatés. Muscles parfaitement conservés.

Dans les travées inter-fasciculaires, infiltration leucocytaire importante et hémorragies diffuses. Vaisseaux très dilatés en grand nombre.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Onze jours après l'injection

Lapin I. N° 9-10-30.

(Titre antitoxique : +7-10).

MACROSC.: Animal bien portant.

Localement : *nodule encore plus petit que le précédent*. Un peu de pus bien lié s'écoule par l'orifice central naturellement formé. Teinte rose du nodule. Tissus périphériques sains. Marche rapide vers la guérison.

MICROSC.: 1° La couche épidermique qui commence son processus de « glissement » et le tissu de granulation qui est ici extrêmement abondant constituent les bords d'un petit cratère où se trouvent quelques éléments mortifiés.

2° Cellules fibroblastiques nombreuses, histiocytes.

3° Les muscles sont intacts et entre leurs faisceaux, il n'existe plus d'infiltration leucocytaire.

Lapin N. N° 21-23-39.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Lapin très fatigué. Il devait d'ailleurs succomber 4 jours après cet examen.

Localement : *placard de nécrose* étendue sur une paume de main, sillon profond et sinueux entre l'escarre noirâtre et le tissu voisin où subsiste encore une légère inflammation diffuse.

Œdème marqué des parties déclives.

MICROSC.: Nécrose considérable avec, sur sa face profonde, des amas de polynucléaires profondément altérés.

La couche musculaire est à peu près impossible à distinguer.

Quelques éléments de tissu conjonctif jeune ébauchent une tentative de réparation. Hémorragies en nappe.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze jours après l'injection

Lapin I. N° 28-29-39.

(Titre antitoxique : +15-20).

MACROSC.: Animal en excellente santé. Localement, *micro-abcès* dans un petit cratère qui se comble, au milieu d'un tissu cicatriciel.

Pas d'animal témoin.

Nous avons résumé, en deux tableaux, l'évolution de la réaction tissulaire chez l'animal vacciné et chez l'animal témoin, après injection cutanée de staphylocoques toxigènes, en nous basant sur les résultats fournis par notre examen macroscopique.

I. -- Injections intradermiques

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après.....	4 HEURES	38 HEURES	4 JOURS	11 JOURS
<i>Lapin vacciné.</i>	Légère tuméfaction locale. Peau rouge et œdématisée.	Nodule inflammatoire, bien délimité, avec en son centre une petite escarre. Animal bien portant.	Nodule inflammatoire, pâle, toujours très localisé, en voie de régression; microabcès central. Animal bien portant.	Très petit nodule. Une goutte de pus dans une coque fibreuse.
<i>Lapin témoin.</i>	Id.	Nécrose cutanée déjà étendue et diffuse. Animal fatigué.	Large placard de nécrose et atonie complète des tissus voisins. Animal fatigué.	Nappe nécrosée, considérable reposant sur une couche purulente diffuse. Animal mourant.

II. -- Injections sous-cutanées

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après.....	20 HEURES	72 HEURES	6 JOURS	11 JOURS
<i>Lapin vacciné.</i>	Tuméfaction « consistante » à la pression du doigt. Animal bien portant.	Nodule inflammatoire très marqué mais très localisé, petite escarre centrale. Animal bien portant.	Nodule inflammatoire en voie de régression. Fluctuation centrale. Animal bien portant.	Petit nodule inflammatoire subaigu entouré par une coque « fibreuse » en voie de guérison. Animal bien portant.
<i>Lapin témoin.</i>	Début de nécrose diffuse « flétrissement » cutané. Animal bien portant.	Large placard de nécrose, atonie des téguments voisins. Animal malade.	Nécrose cutanée considérable. Animal très fatigué.	Placard de nécrose étendu sur une paume de main. Animal mourant.

Tous ces examens anatomo-pathologiques nous permettent de fixer les points suivants :

A. -- Après injections intra-dermiques

I. — La réaction inflammatoire se manifeste dès les premières heures, tant chez les animaux vaccinés que chez les animaux témoins. Quatre heures après l'injection apparaît, au point où celle-ci fut pratiquée, une tuméfaction un peu plus nette chez le lapin immunisé.

Au bout de huit heures, existe localement chez les deux animaux d'expérience un nodule inflammatoire qui est plus important chez le vacciné.

2. — Après 24 heures, le lapin immunisé présente au point d'injection un *nodule inflammatoire* saillant sur les téguments voisins, gros comme un petit pois, rouge vif « intense » et très localisé. Le lapin témoin montre au même endroit une *plaque nécrotique* sombre, plissée et entourée par une zone inflammatoire rouge et diffuse.

3. — Au bout de 4 jours, on voit chez l'animal vacciné, au niveau de la zone injectée, un *nodule inflammatoire* localisé, en voie de régression déjà, avec un petit abcès central de pus bien lié. L'animal témoin présente une lésion tout à fait différente : une *nappe nécrotique* noirâtre, étendue et bordée par des tissus atones.

4. — Après onze jours d'évolution, la lésion chez le lapin immunisé n'est plus représentée que par un *très petit nodule* avec micro-abcès central, en voie de guérison rapide. Chez le lapin neuf, au contraire, la *nappe nécrosée* est encore en voie d'extension.

B. -- Après injections sous-cutanées

Chez les animaux vaccinés et neufs, l'évolution des lésions est à peu près semblable à celle qui succède aux injections intradermiques, mais ces lésions sont plus marquées.

*
**

En résumé, les lapins immunisés par l'anatoxine staphylococcique font seulement, au point d'injection des staphylocoques, un nodule inflammatoire intense et très localisé avec micro-abcès dont l'évolution est rapide. En revanche, chez les animaux qui ne sont pas vaccinés, cette même injection entraîne l'apparition d'une nécrose considérable, encore en voie d'extension au bout de onze jours.

Sans doute, les animaux vaccinés eux-mêmes font une lésion locale (assez marquée même, le quatrième jour après les injections sous-cutanées), mais il ne peut en être autrement, puisqu'on introduit dans la peau ou sous la peau de ces lapins des corpuscules staphylococciques qui sont autant d'éléments étrangers. Il s'agit là d'une réaction de défense vis-à-vis de ces éléments.

Nous devons aussi faire la remarque suivante : quatre injections dans la peau ou sous la peau du ventre entraînent chez le lapin neuf un état général souvent précaire, et parfois même l'animal succombe, n'ayant pu résister aux effets du poison élaboré in loco, par les staphylocoques inoculés. Or, l'état général des animaux immunisés reste toujours excellent.

Nous reprendrons, en les commentant, tous ces faits lorsque nous étudierons dans un chapitre spécial le mécanisme de

l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique. Mais déjà il nous devient possible d'entrevoir le rôle de tout premier plan joué par l'*antitoxine staphylococcique*, puisque cet anticorps constitue par sa présence ou son absence dans leurs humeurs le seul élément distinctif entre tous les animaux d'épreuve.

Seuls, les lapins vaccinés possèdent cette antitoxine sérique et nous trouvons justement chez eux les réactions tissulaires les moins intenses et les mieux ordonnées.

CHAPITRE II

LAPINS IMMUNISES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ET LAPINS NEUFS TEMOINS

INJECTIONS INTRA-DERMIQUES ET SOUS-CUTANÉES DE SOUCHES DE STAPHYLOCOQUES PEU TOXIGÈNES

Nous venons d'insister sur l'importance que possède l'antitoxine staphylococcique, chez le lapin vacciné par l'anatoxine spécifique, dans la défense de l'organisme contre des staphylocoques très toxigènes inoculés sous ou dans la peau de l'animal. Pour déterminer toute l'action de l'anticorps sérique, nous nous proposons dans cette série d'expériences, d'injecter à des animaux immunisés dans les mêmes conditions que celles qui nous ont servi jusqu'alors, et à des témoins neufs, des staphylocoques peu toxigènes.

L'action du facteur toxique, devenant, *a priori*, dans ces conditions, moins nette, comment le lapin va-t-il réagir à l'inoculation microbienne ?

Au préalable, nous avons étudié différentes souches de staphylocoques, pour être certain qu'elles étaient très faiblement toxigènes. Après avoir pratiqué avec elles sur des lapins non immunisés des injections intradermiques et sous-cutanées, notre choix s'est définitivement porté sur les souches KAHN et BELGRADE, que nous avait obligeamment fournies notre collègue et ami P. MERCIER.

Leur pouvoir pathogène local est peu marqué et les rend particulièrement aptes à nous servir dans ces expériences.

Chaque *lapin* — animal d'épreuve — a reçu dans le flanc droit, 2 ou 3 injections *sous-cutanées*, chacune de $1/3$ de cc., d'une suspension microbienne faite extemporanément, et dans le flanc gauche 2 ou 3 injections *intracutanées* de $1/10^e$ de cc., chacune, de la même suspension ($1/2$ cc. d'une dilution au $1/5^e$).

Pour chacune de ces injections, nous préciserons laquelle des deux souches fut utilisée : souche BELGRADE ou souche KAHN.

Nous décrirons cette fois encore les lésions en suivant l'ordre chronologique, comparant toujours animal vacciné et animal témoin. Nous examinerons, dans le même chapitre, les réactions intradermiques et sous-cutanées, et nous ne ferons qu'une seule description histologique, la voie d'inoculation des germes n'entraînant pas dans l'évolution microscopique du processus, des différences réellement notables.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Biopsies

Une heure après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 34-35-80.
(Titre antitoxique de son sérum : + 20).

MACROSC.: Animal en excellente santé.

Localement : après *injection sous-cutanée*, œdème ; après *injection intra-cutanée*, œdème un peu plus important.

Lapin N. N° 43-44-4.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Animal en excellente santé.

Localement : après *injection sous-cutanée*, très léger œdème ; après *injection intra-cutanée*, œdème avec ecchymose centrale.

MICROSC.: Lésions surtout mécaniques.

Tissu conjonctif bouleversé par le liquide de l'injection, vaisseaux un peu dilatés, quelques globules rouges et polynucléaires abherrants, œdème, épiderme intact.

Germes: +.

MICROSC.: Lésion à peu près identique; épiderme en excellent état.

Conjonctif sous-jacent disloqué par le liquide injecté.

Vaisseaux légèrement dilatés et congestionnés, hématies et leucocytes disséminés sur la coupe, œdème.

Germes: +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 34-35-80.

(Titre antitoxique: + 20).

MACROSC.: Animal en excellente santé.

Localement: après *injection sous-cutanée*, œdème; après *injection intra-cutanée*, œdème un peu plus important, semble-t-il.

MICROSC.: 1° Epiderme bien conservé; hémorragie sous-épidermique, follicules pileux en bon état.

2° Conjonctif disloqué avec vaisseaux dilatés, diapédèse et infiltration leucocytaire (polynucléaires sains), surtout importante à la partie inférieure de ce tissu.

Hémorragies en nappe.

Œdème: +.

3° Germes: +.

Lapin N. N° 43-44-3.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Animal bien portant.

Localement: après *injection sous-cutanée*, très léger œdème; après *injection intra-cutanée*, léger œdème, couleur bleutée des téguments au point d'injection.

MICROSC.: 1° Epiderme bien conservé.

2° Dislocation importante du tissu conjonctif sous-jacent avec dilatation et congestion vasculaires.

Dans ces vaisseaux, margination des leucocytes et diapédèse; *grosse infiltration leucocytaire* (polys: +, disséminés), certainement *plus importante que chez le lapin immunisé*.

Hémorragies diffuses.

Œdème: +.

3° Germes: +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre heures après l'injection (S. Belgrade)

Lapin I. N° 30-31-80.
(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC.: Animal bien portant.
Localement : après *injection sous-cutanée*, tuméfaction inflammatoire assez mal limitée, assez importante, avec œdème diffus. Après *injection intra-cutanée* : lésion identique mais un peu moins marquée dans ses dimensions et dans son intensité.

MICROSC.: Lésions mécaniques et réaction cellulaire moins violente que chez l'animal témoin.

1° Epiderme sain.

2° Tissu conjonctif sous-jacent fragmenté, infiltré par des polynucléaires sains se groupant déjà par place en amas.

Vaisseaux dilatés et hémorragies. Œdème : +.

3° Germes : +.

Lapin I. N° 31-32-4.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Lapin en bonne santé.

Localement : après *injection sous-cutanée*, lésion semblable à celle qui lui correspond chez l'animal immunisé. Après *injection intra-dermique*, même observation.

MICROSC.: 1° Epiderme intact.

2° Conjonctif un peu dilacéré. Ce tissu est le siège d'une infiltration leucocytaire déjà considérable. Polynucléaires en bon état, surtout, disséminés sur la coupe, ou se groupant déjà en amas. Quelques mononucléaires également. Dilatation vasculaire et diapédèse. Hémorragies abondantes.

Œdème : +.

3° Germes : +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection (S. Belgrade)

Lapin I. N° 30-31-80.
(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC.: Animal bien portant.
Localement : après *injection sous-cutanée*, la tuméfaction inflammatoire précédemment décrite a légèrement augmenté de volume, œdème périphérique encore important. Après *injection intra-cutanée*, mêmes remarques, mais lésion plus nette.

Lapin N. N° 31-32-4.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC.: Lapin en bonne santé.

Localement : après *injection sous-cutanée*, lésions sensiblement identiques à celles décrites chez l'animal vacciné au même stade. Après *injection intra-cutanée*, mêmes observations.

MICROSC. : Lésions mécaniques importantes et réactions cellulaires marquées (cellules intactes).

1° Epiderme et follicules pileux en bon état, hémorragies en nappe sous-épidermiques.

2° Dans le tissu conjonctif, polynucléaires se groupant autour de vaisseaux dilatés (amas) ou disséminés. Ils sont assez nombreux.

Quelques mononucléaires ; œdème : +.

3° Germes : +.

MICROSC. : Réaction cellulaire plus considérable que chez le lapin vacciné. Afflux leucocytaire extrêmement abondant.

1° Epiderme bien conservé. Follicules pileux également.

2° Tissu conjonctif un peu bouleversé. A sa partie la plus profonde, gros amas de polynucléaires dont certains sont altérés déjà.

Début d'abcès avec germes très nombreux. Autour de cet abcès, dilatation des vaisseaux, margination des leucocytes et diapédèse ; œdème.

Hémorragies diffuses.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Dix-sept heures après l'injection (S. Belgrade)

Lapin I. N° 30-31-80.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : après *injection sous-cutanée*, la lésion que l'on peut décrire rappelle celle étudiée au même stade chez l'animal vacciné, après injection de staphylocoques très toxigènes. Pourtant, quelques différences les séparent.

Lésion peut-être moins localisée, moins rouge, moins intense, et qui n'a pas, en son centre, de point escarrotique. Impression générale d'une inflammation subaiguë plutôt qu'aiguë.

Après *injection intra-cutanée*, remarques à peu près semblables, mais, toutefois, cette lésion se distingue de la précé-

Lapin N. N° 31-32-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : après *injection sous-cutanée*, lésion plus accentuée, plus marquée, mais calquée sur un même schéma.

Ce n'est plus la plaque de nécrose décrite après l'injection de staphylocoques très toxigènes, mais une lésion inflammatoire rouge, un peu diffuse, dont les limites peuvent être précisées approximativement.

Après *injection intra-cutanée*, mêmes remarques, la lésion est seulement plus petite.

MICROSC. : Afflux considérable de polynucléaires. Des parties superficielles aux parties profondes de la coupe on trouve successivement :

dente par plusieurs particularités :

a) Lésion plus petite, plus circonscrite, plus rouge.

b) Petit point escarrotique en son centre.

c) Elle semble « plus active » chez l'animal immunisé que celle rencontrée au même moment chez l'animal témoin.

MICROSC. : Tant pour la lésion sous-cutanée que pour la lésion intra-cutanée, réaction cellulaire très nette, mieux localisée que ne le laissait croire l'examen macroscopique.

1° Epiderme respecté.

2° Tissu conjonctif sous-jacent un peu bouleversé encore, avec quelques polynucléaires aberrants.

Profondément ces cellules deviennent plus nombreuses mais restent pour la plupart en bon état.

Début d'abcès avec germes+.

3° Vaisseaux dilatés et hémorragies.

1° Un épiderme intact ;

2° Un tissu conjonctif un peu dilacéré et infiltré par des polynucléaires abherrants bien conservés ;

3° Ces polynucléaires, de plus en plus nombreux, sont de moins en moins intacts. Ils se mêlent aux germes très abondants, et l'on voit de belles figures de phagocytose. *Abcès.*

4° Entourant cet abcès, et sur une zone assez large, vaisseaux dilatés et diapédèse, infiltration des nerfs, nombreux polys encore, et quelques mononucléaires disséminés.

5° Hémorragies, œdème.

6° Cette lésion est infiniment moins localisée, moins limitée que celle de l'animal vacciné au même stade.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-quatre heures après l'injection (S. Belgrade)

Lapin I. N° 36-37-80.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement: après *injection sous-cutanée*, nodule inflammatoire rose parfaitement limité avec œdème périphérique assez important. Au centre du nodule, début de fluctuation.

Lapin N. N° 35-36-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Lapin en bonne santé.

Localement : après *injection sous-cutanée*, lésion inflammatoire du type subaiguë, diffuse.

Fluctuation centrale.

Après *injection intra-cutanée*,

Après *injection intra-cutanée*, lésion semblable et très bien circonscrite.

MICROSC. : *Abcès* nettement délimité.

1° Epiderme respecté.

2° Au centre du tissu conjonctif, petit abcès (polynucléaires plus ou moins altérés et germes nombreux).

A la périphérie de l'abcès, prolifération déjà importante de grands mononucléaires (macrophages) et infiltration également marquée de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires sains. Quelques cellules fibroblastiques.

3° Hémorragies.

4° Comme sur les coupes précédentes, le tissu musculaire n'est pas visible.

lésions semblables, mais peut-être un peu mieux circonscrites.

MICROSC. : Egalement *abcès*, mais qui se différencie du type voisin en ce qu'il est infiniment moins limité.

Des groupes de polynucléaires infiltrent sans ordre le tissu conjonctif. Polynucléaires en bon état à la périphérie ; avec des noyaux picnotiques, au centre de gros amas.

Germes : +. Vaisseaux dilatés, hémorragies, œdème.

Par place, prolifération de grandes cellules conjonctives.

Epiderme intact.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quarante-huit heures après l'injection (S. Belgrade)

Lapin I. N° 36-37-80.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : après *injection sous-cutanée*, nodule inflammatoire net et bien limité, petit abcès central.

Après *injection intra-cutanée*, même lésion, mais plus petite, plus « intense » et mieux localisée encore.

MICROSC. : Le processus réparatif est en pleine évolution.

Cellules inflammatoires histiogènes nombreuses, néo-vais-

Lapin N. N° 35-36-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : après *injection sous-cutanée*, lésion inflammatoire d'aspect subaigu, assez mal circonscrite, mais paraissant néanmoins en voie de régression (abcès central).

Après *injection intra-cutanée*, nodule inflammatoire mal limité.

seaux; ceux-ci se dirigent vers le foyer de destruction et s'entourent d'un réseau de fibroblastes jeunes, parmi lesquels on trouve des cellules inflammatoires libres (polynucléaires : +).

Micro-abcès central. Germes : +. Epiderme bien conservé, sauf en un point (petit pertuis par lequel ont été éliminés des éléments mortifiés).

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trois jours après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 70-71-80.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : après *injection sous-cutanée*, petit nodule inflammatoire subaigu, en voie de régression, peu intense, abcédé en son centre, localisé.

Après *injection intra-cutanée*, petit abcès prêt à s'ouvrir, limité par un cratère inflammatoire rouge.

MICROSC. : Tissu de réparation dont l'activité est intense : grands mononucléaires et fibroblastes de différents âges (autour du petit abcès central).

Vaisseaux dilatés, avec ceinture de lymphocytes et de plasmocytes.

Quelques polynucléaires sains disséminés. Histiocytes +.

Germes +.

Lapin N. N° 41-42-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement : nodule inflammatoire subaigu, assez volumineux, atone, en voie de régression ; pus en son centre, après *injection sous-cutanée*.

Après *injection intracutanée* : lésion de même caractère, mais plus petite et mieux localisée.

MICROSC. : Abcès central relativement important, avec une bordure d'éléments conjonctifs jeunes (grands et moyens mononucléaires, lymphocytes et fibroblastes).

Néo-vaisseaux légèrement enflammés avec polynucléaires dans leur lumière.

Quelques polys en bon état et globules rouges aberrants (polynucléaires éosinophiles +).

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Cinq jours après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 24-25-80.

(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire subaigu en voie de guérison ; un peu de pus en son centre.

Après *injection intracutanée* : très petit nodule inflammatoire avec micro-abcès central.

MICROSC. : Processus de réparation +. « Glissement » épidermique.

Tissu de granulation extrêmement abondant.

Très nombreuses cellules fibroblastiques. Dans le centre de la coupe, *micro-abcès*, en voie de résorption ou d'élimination.

Quelques polynucléaires éosinophiles sains, disséminés.

Lapin N. N° 39-40-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire subaigu, plus important que celui du lapin immunisé au même stade, et plus diffus, mais également en voie de régression, sinon de guérison.

Après *injection intracutanée* : point purulent dans un petit cratère inflammatoire.

MICROSC. : Processus de réparation net, mais moins avancé que chez le lapin vacciné témoin.

Abcès assez important, dans le centre de la coupe, avec nombreux polynucléaires très altérés.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Sept jours après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 70-71-10.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule dur à la pression du doigt ; cicatrice superficielle.

Après *injection intracutanée* : micro-abcès presque entièrement résorbé. Epiderme finement squameux.

Lapin N. N° 41-42-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire subaigu peu important, en voie de guérison.

Après *injection intracutanée* : petit nodulé inflammatoire avec point purulent central.

MICROSC. : Deux points à signaler :

a) Ceinture de grands et de moyens mononucléaires autour de très nombreux vaisseaux dilatés.

b) Tissu fibroblastique jeune et adulte extrêmement abondant.

Il existe encore de rares nappes d'hémorragies et, disséminés dans le tissu conjonctif, quelques amas de polynucléaires altérés.

MICROSC. : Processus de guérison moins avancé que chez le lapin immunisé témoin.

Abcès important encore dans le tissu conjonctif.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze jours après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 24-25-80.

(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : petite bille dure et roulant sous le doigt.

Après *injection intracutanée* : cicatrice superficielle.

Lapin N. N° 39-40-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule dur.

Après *injection intracutanée* : point induré avec une goutte de pus encore dans un petit cratère qui se comble.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt et un jours après l'injection (S. Kahn)

Lapin I. N° 24-25-80.

(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : cicatrice un peu indurée.

Après *injection intracutanée* : peau macroscopiquement saine.

Lapin N. N° 39-40-4.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : bille dure et roulant sous le doigt.

Après *injection intracutanée* : point induré.

Nous avons résumé en un tableau, l'évolution de la réaction de l'organisme au point d'inoculation des staphylocoques chez l'animal vacciné et chez l'animal neuf, en nous basant sur les résultats que nos examens viennent de nous donner. Sont seuls représentés ici, les différents stades de la lésion « *sous-cutanée* », ceux de la lésion « *intradermique* » étant proportionnellement identiques.

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après.....	1 HEURE	4 HEURES	17 HEURES	48 HEURES	5 JOURS	15 JOURS
<i>Lapin vacciné</i> Reste bien portant).	Œdème.	Lésion inflammatoire aiguë (tumor) assez importante, pas très bien limitée.	Nodule inflammatoire d'intensité moyenne, bien localisé.	Nodule inflammatoire localisé, abcédé en son centre.	Petit nodule inflammatoire en voie de guérison.	Petite bille dure.
<i>Lapin neuf.</i> Reste bien portant).	Œdème.	Lésion inflammatoire aiguë (tumor) marquée et mal limitée.	Lésion inflammatoire assez importante et de limites imprécises.	Lésion inflammatoire (abcès) mal limité et d'aspect subaigu.	Nodule inflammatoire subaigu en voie de régression.	Nodule dur assez gros.

Si nous étudions ce tableau, plusieurs remarques s'imposent :

1° L'injection intradermique ou sous-cutanée de staphylocoques peu toxigènes entraîne chez le lapin vacciné par l'anatoxine staphylococcique, et chez le lapin témoin la formation d'un abcès.

2° Œdème, tuméfaction qui se localise (plus nettement chez l'animal immunisé) pour donner un nodule inflammatoire qui se transforme à son tour, après abcédation, et élimination des tissus mortifiés, en une « bille » dure intracutanée suivie d'une cicatrice, tels sont les principaux stades d'une évolution sensiblement la même dans les deux séries d'animaux, mais cependant plus rapide chez le lapin vacciné.

La lésion produite reste toujours localisée.

3° Ce fait que la réaction reste locale explique l'excellente santé de tous les animaux d'épreuve, qui reste telle d'un bout à l'autre de l'expérience.

De ces remarques, quelles déductions pouvons-nous tirer ?

a) Chez les lapins neufs ayant reçu sous la peau ou dans la peau une suspension de staphylocoques toxigènes (S. 72) par exemple, et les lapins également neufs éprouvés dans les mêmes conditions avec des staphylocoques peu toxigènes (S. KAHN et S. BELGRADE) les lésions déterminées sont d'un ordre tout différent puisqu'il existe d'un côté : une nécrose et de l'autre un abcès.

Le facteur toxique étant seul différent, nous devons admettre que les lésions considérables signalées avec la Souche 72, sont uniquement dues à l'exotoxine du germe en cause.

b) Les lapins neufs ayant subi une inoculation cutanée de staphylocoques peu toxigènes, et les lapins vaccinés, ayant reçu dans des expériences semblables des staphylocoque très toxigènes, font localement une lésion à peu près identique.

Les animaux vaccinés qui reçoivent des staphylocoques peu

toxigènes dans ou sous la peau font un abcès moins important, et beaucoup mieux limité, que les lapins neufs après les mêmes épreuves. Cette lésion est plus petite parce qu'il existe, comme le montre l'examen histologique, une défense organique meilleure et mieux ordonnée.

Lésion plus petite, mieux localisée, et qui pour ces raisons guérit plus rapidement.

Chez les animaux immunisés même la formation d'un abcès est normale puisque notre expérience comporte l'injection sous la peau de l'animal de corps étrangers à l'organisme, que celui-ci doit éliminer. Nous pourrions dire « énucléer » tellement la lésion, chez le lapin vacciné, semble se faire en dehors de l'organisme.

Nous montrerons dans un autre chapitre comment cette série d'expériences démontre que la vaccination antistaphylococcique n'est pas seulement antitoxique mais également indirectement antimicrobienne.

CHAPITRE III

COBAYES IMMUNISES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ET COBAYES NEUFS TEMOINS

1. — INJECTIONS INTRA-DERMIQUES ET SOUS-CUTANÉES
D'UNE SOUCHE DE STAPHYLOCOQUES TRÈS TOXIGÈNES

2. — INJECTIONS INTRA-DERMIQUES ET SOUS-CUTANÉES
DE SOUCHES DE STAPHYLOCOQUES PEU TOXIGÈNES
(S. BELGRADE ET S. KAHN)

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Injections *intradermiques* de 1/4 de cc. et *sous-cutanées* de 1/2 cc. d'une suspension de staphylocoques « S. 72 », à des *cobayes* immunisés et neufs :

— dans le derme, au niveau des deux flancs ;

— sous le tégument cutané, au niveau du ventre.

Nous décrirons les lésions, selon notre plan habituel, en comparant toujours animal vacciné et animal témoin, et nous ne ferons cette fois encore, qu'une seule description histologique des réactions tissulaires déterminées par les injections intra-dermiques et sous-cutanées.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN (OU NEUF)

Biopsies

Une heure après l'injection

Cobaye I. N° 23-24-82.
(Titre antitoxique : + 20).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, après *injections*
sous-cutanée et intra-cutanée :
œdème.

Cobaye N. N° 70-71-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Mêmes observations.

MICROSC. : Lésions mécaniques
prédominantes. Epiderme
intact. Dislocation des fais-
ceaux conjonctifs. Légère
dilatation des vaisseaux
avec margination des leu-
cocytes et début de diapé-
dèse.

Quelques polynucléaires sains
disséminés, œdème.
Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection

Cobaye I. N° 84-85-5.
(Titre antitoxique : + 25-30).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco, après *injections sous-*
cutanée et intra-cutanée : œ-
dème.

Cobaye N. N° 76-77-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement : mêmes observa-
tions.

MICROSC. : Prédominance en-
core des lésions mécani-
ques, mais déjà réaction
cellulaire importante.

Epiderme et tissu adipeux en
bon état.

Dans le tissu conjonctif dila-
céré, vaisseaux dilatés, diapé-
dèse.

Nombreux polynucléaires 'et

quelques mononucléaires sains disséminés.

Hémorragies en nappe.

Infiltration des nerfs.

Œdème +.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre heures après l'injection

Cobaye I. N° 84-85-5.

(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire peu important. Teinte violette des téguments au-dessus du point traumatisé.

Après *injection intracutanée* : début de nodule inflammatoire.

MICROSC. : Lésions mécaniques prédominantes et réaction cellulaire à son début, nettement plus faible que chez l'animal neuf témoin, surtout marquée dans les plans profonds.

Epiderme très bien conservé. Polynucléaires assez nombreux abhorrants dans un tissu conjonctif dissocié et dont les vaisseaux sont dilatés et enflammés.

Hémorragies en nappe et peu marquées.

Polys plus nettement altérés dans le tissu adipeux et accompagnés de nombreux globules rouges. Quelques mononucléaires. Œdème +. Germes + et phagocytose active.

Cobaye N. N° 76-77-99.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : début de tuméfaction inflammatoire.

Après *injection intracutanée* : même aspect.

MICROSC. : Grosse réaction cellulaire (polynucléaires plus ou moins altérés) dans le tissu adipeux.

Œdème + dans le tissu conjonctif dilacéré. Vaisseaux dilatés avec diapédèse. Hémorragies diffuses.

Epiderme intact.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection

Cobaye I. N° 9-82-42-99.
(Titre antitoxique : + 3-5).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire plus important, œdème.

Après *injection intracutanée* : nodule inflammatoire moins marqué avec un peu d'œdème périphérique, limité, et une teinte violette des téguments sus-jacents au traumatisme.

MICROSC. : Lésions mécaniques importantes, caractérisées par une grosse dislocation conjonctive.

Plus profondément, véritables amas de polynucléaires plus ou moins lésés, qui infiltrent le tissu adipeux et les faisceaux musculaires.

Globules rouges disséminés et nombreux vaisseaux dilatés. Quelques mononucléaires font également partie de la réaction cellulaire. Œdème +.

Germes +. Epiderme intact.

Cobaye N. N° 58-59-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, après *injection sous-cutanée* : rougeur et infiltration diffuse des téguments légèrement bleutés.

Après *injection intracutanée* : tuméfaction inflammatoire assez mal limitée avec œdème périphérique.

MICROSC. : Des couches superficielles aux couches profondes de la coupe, nous trouvons successivement :

1° Un épiderme un peu aminci, et des noyaux légèrement altérés (caryorrhexis).

2° Un tissu conjonctif fragmenté dont l'œdème dissocie les faisceaux. Les noyaux des cellules conjonctives sont parfois sains, parfois atteints par un début de picnose.

3° De nombreux polynucléaires plus ou moins intacts entourent des germes bien visibles. Infiltration des nerfs.

4° Une nappe purulente (polynucléaires très altérés et germes) recouvrent des faisceaux musculaires dont les fibrilles ne sont pas partout reconnaissables.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze heures après l'injection

Cobaye I. N° 17-18-82.
(Titre antitoxique : + 7-10).

Cobaye N. N° 94-95-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire limité, œdème périphérique.

Après *injection intracutanée* : nodule inflammatoire localisé, rose, avec une bordure légèrement œdématisée.

MICROSC. : En allant des couches superficielles aux couches profondes de la coupe nous trouvons successivement :

1° Un épiderme intact.

2° Sous cet épiderme, des vaisseaux dilatés avec couronnes de mononucléaires.

3° Des faisceaux conjonctifs sains infiltrés par des leucocytes (polys) en bon état. Ceux-ci deviennent plus nombreux dans le tissu adipeux, à la partie profonde duquel ils forment un *abcès remarquablement collecté*.

4° Noyaux des cellules graisseuses bien conservés.

5° Œdème. Quelques globules rouges disséminés. Germes +.

6° Il est aisé de reconnaître les fibrilles musculaires.

MACROSC. : Animal fatigué.

In loco, après *injection sous-cutanée* : inflammation diffuse, infiltration, œdème.

Après *injection intracutanée* : tuméfaction mal circonscrite, œdème.

MICROSC. : Il existe une lésion totalement différente de celle décrite chez le cobaye immunisé. Les points qui frappent surtout sont les suivants :

1° La teinte nécrotique de l'épiderme, mince ligne rouge avec quelques noyaux encore visibles mais picnotiques.

2° Des follicules pileux presque entièrement détruits.

3° Une *nécrose* déjà considérable du tissu conjonctif, avec des noyaux profondément altérés.

4° Une infiltration leucocytaire abondante sous cette zone nécrosée (polynucléaires surtout, mais qu'il est parfois difficile de reconnaître).

5° Une réaction cellulaire identique et marquée dans le tissu adipeux (abcès ++).

Germes +.

6° Les muscles, pour la plupart très atteints, ne sont plus représentés, par place, que par des blocs anhistes. Multiplication de leurs noyaux.

Polynucléaires entre les faisceaux.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-quatre heures après l'injection

Cobaye I. N° 5-6-82.
(Titre antitoxique : + 15-20).

Cobaye N. N° 86-87-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : nodule inflammatoire bien limité, peu important ; œdème.

Après *injection intracutanée* : nodule inflammatoire également limité, entouré par un peu d'œdème.

MICROSC. : 1° Epiderme intact.

2° Prolifération de grandes cellules mononucléées sous-épidermiques. Globules rouges abherrants et polynucléaires disséminés dans un conjonctif encore un peu disloqué. Vaisseaux dilatés. Hémorragies.

3° Des polynucléaires très abondants se serrent dans les mailles du tissu adipeux et forment à la partie profonde de celui-ci un *abcès* bien localisé. Œdème.

4° Muscles sains.

5° Germes +.

MACROSC. : Animal en bonne santé.

In loco, après *injection sous-cutanée* : grosse tuméfaction avec ramollissement en son centre. Œdème diffus.

Après *injection intracutanée* : tuméfaction inflammatoire de forme losangique, également ramollie en son centre.

MICROSC. : Sur cette lame, les *lésions purulentes* prennent le pas sur les *lésions de nécrose*.

Cependant, l'épiderme, des faisceaux conjonctifs nombreux et les follicules pileux, semblent altérés et les noyaux sont en état de picnose.

Prolifération par place de grandes cellules mononucléées. Vaisseaux dilatés.

Le tissu adipeux contient des amas abondants de polynucléaires dégénérés (pus). Germes +.

Les fibrilles musculaires sont le plus souvent impossibles à reconnaître.

Nappe hémorragique sous le muscle.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux jours après l'injection

Cobaye I. N° 29-30-82.

(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco : nodule inflammatoire, assez marqué, très net, avec abcès central, à l'endroit de l'*injection sous-cutanée*.

Après *injection intracutanée* : nodule inflammatoire également

Cobaye N. N° 56-57-99.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : gros abcès avec bordure inflammatoire à peu près atone.

Après *injection intracutanée* : abcès (pus lié, crémeux, épais)

net, de forme losangique, avec pus en son centre.

MICROSC. : Petit abcès central (polynucléaires plus ou moins altérés et micro-organismes nombreux).

Autour de cet abcès, tissu conjonctif légèrement dissocié, infiltré par des polynucléaires le plus souvent en bon état.

Egalement réaction de cellules mononucléées, surtout évidente autour des vaisseaux dilatés.

Cellules conjonctives et tissu adipeux bien conservés.

De même, l'épiderme est intact, ainsi que les follicules pileux.

dans un cratère inflammatoire.

MICROSC. : Sous la nécrose des couches superficielles cutanées, infiltration leucocytaire considérable qui détermine la formation dans le tissu adipeux d'un gros abcès en nappe.

Cet abcès gagne les muscles, pour la plupart dégénérés.

Vaisseaux très dilatés. Mais également ici, de grandes cellules mononucléées prolifèrent.

Nombreux éléments fibroblastiques de néo-formation.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trois jours après l'injection

Cobaye I. N° 7-8-82.

(Titre antitoxique : + 6-5).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : petit abcès dans une zone d'inflammation circonscrite; pus staphylococcique.

Après *injection intracutanée* : abcès localisé peu important.

MICROSC. : Un tissu conjonctif de néo-formation est en voie de développement. « Glissement » de l'épiderme, et abcès à peu près énucléé.

Réaction inflammatoire presque éteinte et processus de réparation très accentué. Mono-

Cobaye N. N° 92-93-99.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Cobaye en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : gros abcès (pus jaune, crémeux, épais, bien lié) avec bordure inflammatoire diffuse.

Après *injection intracutanée* : abcès assez important contenu dans un cratère aux bords déchiquetés, pus staphylococcique.

nucléaires extrêmement nombreux. Cellules fibroblastiques de différents âges, également abondantes.

Muscles parfaitement conservés.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection

Cobaye I. N° 41-99-40-82.
(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : les tissus morts ont été éliminés. Le fond de la lésion est fait d'éléments fibreux. Légère bordure inflammatoire.

Après *injection intracutanée* : l'abcès s'est énucléé. Cicatrisation déjà importante de la plaie.

MICROSC. : Tissu de granulation typique entourant des débris nécrosés.

Nombreux éléments fibroblastiques (cicatrice).

Muscles intacts. Quelques globules rouges disséminés.

Cobaye N. N° 60-61-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Cobaye en bonne santé apparente.

Localement, après *injection sous-cutanée* : le pus est évacué ; large plaie atone aux bords inflammatoires.

Après *injection intracutanée* : même tableau, sur une échelle moins grande.

MICROSC. : Toute la partie nécrosée de la coupe a disparu et on ne trouve plus qu'un tissu cicatriciel, infiltré de polynucléaires plus ou moins altérés.

Muscles sous-jacents lésés et fibrilles difficiles à reconnaître.

Gros vaisseaux dilatés et quelques zones hémorragiques encore.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Dix jours après l'injection

Cobaye I. N° 16-82-97-99.
(Titre antitoxique : + 7-10).

Animal mort accidentellement.

Cobaye N. N° 84-85-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal un peu fatigué.

Localement, après *injection sous-cutanée* : grosse lésion nécrobiotique et purulente.

Après *injection intracutanée* : escarre avec bords taillés à pic, et entourée par une légère zone inflammatoire.

MICROSC. : Tissu de granulation proliférant autour d'éléments nécrosés. Cellules fibroblastiques très nombreuses.

Lésion en voie de cicatrisation.

Nous avons résumé en deux tableaux, l'évolution de la réaction locale, au point d'inoculation des staphylocoques toxigènes, chez l'animal vacciné et chez l'animal témoin, en nous basant sur les résultats fournis par nos examens anatomo-pathologiques.

I. -- Injections intra-dermiques

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après	1 HEURE	4 HEURES	15 HEURES	2 JOURS	6 JOURS
<i>Cobaye immunisé.</i>	Œdème.	Petit nodule inflammatoire.	Nodule inflammatoire bien limité, de couleur rose entouré par une zone légèrement œdématiée.	Nodule inflammatoire déjà moins net, très bien localisé (forme losangique), point purulent en son centre,	Cicatrisation avancée de la lésion.
<i>Cobaye témoin.</i>	Œdème.	Tuméfaction inflammatoire peu marquée.	Tuméfaction inflammatoire importante, mal circonscrite.	Nécrose bordée par une zone inflammatoire diffuse.	Escarre avec bords taillés à pic.

B. -- Injections sous-cutanées

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après	2 HEURES	8 HEURES	24 HEURES	3 JOURS	6 JOURS
<i>Cobaye immunisé.</i>	Œdème.	Nodule inflammatoire, peu marqué.	Nodule inflammatoire, nettement limité.	Petit abcès au milieu d'une zone inflammatoire très localisée.	Cicatrisation avancée déjà de la lésion.
<i>Cobaye neuf.</i>	Œdème.	Infiltration diffuse des téguments, rou- geur de la peau.	Tuméfaction très importante, ramollie en son centre, œdème périphérique.	Gros abcès avec bordure inflammatoire mal limitée.	Large escarre aux bords taillés à pic.

La lecture de ces deux tableaux permet de faire les remarques suivantes :

A. -- Après les injections sous-cutanées

Chez l'animal immunisé

- 1° Les lésions évoluent en une semaine ;
- 2° Le maximum d'intensité du processus a lieu le deuxième jour de son évolution (petit abcès de pus staphylococcique) ;
- 3° Les lésions limitées restent peu importantes et coïncident avec un bon état général de l'animal ;
- 4° On obtient dans les mêmes conditions d'expériences, une lésion peut être plus nette chez le cobaye que chez le lapin (?) ;
- 5° La réaction reste toujours circonscrite.

Chez l'animal neuf

- 1° Les lésions évoluent en une douzaine de jours ;
- 2° Le maximum d'intensité du processus se produit le troisième jour. Il existe alors un gros abcès avec bordure inflammatoire diffuse ;
- 3° Les lésions sont mal limitées, nécrotiques ;
- 4° Pourtant on n'observe pas, chez le cobaye, les larges plaques mortifiées que nous avons décrites chez le lapin ;

5° Pendant toute la durée de l'expérience, le cobaye neuf garde un état général relativement satisfaisant.

B. -- Après les injections intra-dermiques

Les remarques que l'on peut faire, intéressant les réactions de l'animal immunisé et de l'animal neuf, sont analogues ; mais elles portent sur des lésions moins étendues et moins intenses (dose injectée plus faible) et dont l'évolution est plus rapide.

Tous les faits obtenus dans ces nouvelles expériences établissent que la vaccination anatoxique a protégé les *cobayes*, animaux d'épreuve, contre l'action pathogène des *staphylocoques* inoculés.

Nous essayerons plus loin de démontrer par quel mécanisme l'anatoxine peut exercer cette protection.

SECONDE SERIE D'EXPERIENCES

Injectons *intradermiques* de 1/4 de cc. et *sous-cutanées* de 1/2 cc. d'une suspension de *staphylocoques* peu toxigènes.

Deux souches ont été utilisées : S. BELGRADE et S. KAHN :

— injections dans le derme, au niveau des deux flancs ;

— sous la peau, injections au niveau du ventre.

Nous décrirons les lésions comme de coutume, comparant toujours l'animal vacciné et l'animal témoin, et nous ne ferons, cette fois encore, qu'une seule description histolo-

gique des réactions tissulaires déterminées par les inoculations intradermiques et sous-cutanées.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Biopsies

Une heure après l'injection (S. Kahn)

Cobaye I. N° 23-24-82.
(Titre antitoxique : + 20).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, après *injections sous-cutanée* et *intracutanée* : œdème.

Cobaye N. N° 70-71-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
Localement, après *injections sous-cutanée* et *intracutanée* : œdème.

MICROSC. : Lésions mécaniques prédominantes. Dislocation des faisceaux conjonctifs. Ecrasement des cellules, déchirure des faisceaux collagènes et des lames élastiques. Hémorragies. Œdème. Dilatation des vaisseaux. Polynucléaires assez nombreux disséminés.
Germe +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection (S. Belgrade)

Cobaye I. N° 25-26-82.
(Titre antitoxique : + 20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.
Localement, après *injections intracutanée* et *sous-cutanée* : œdème.

MICROSC. : Grosses lésions mécaniques et faible réaction cellulaire ; dilatation légère des vaisseaux, surtout mar-

Cobaye N. N° 74-75-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Cobaye bien portant.
In loco, après *injections intracutanée* et *sous-cutanée* : œdème.

MICROSC. : Lésions mécaniques également importantes mais réaction cellulaire infiniment plus marquée, surtout au niveau du tissu adipeux.

quée sous la couche épidermique intacte.

Tissu conjonctif dilacéré avec hémorragies et infiltration de polynucléaires sains. Œdème.

Germes +.

Remarquable congestion des vaisseaux avec ceinture de polynucléaires.

Epiderme et follicules pileux en bon état. Dislocation des faisceaux conjonctifs, qui sont le siège d'une grosse infiltration leucocytaire.

Hémorragies. Œdème.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre heures après l'injection (S. Kahn)

Cobaye I. N° 84-85-5.

(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

In loco, après *injection sous-cutanée* : petite tuméfaction inflammatoire mal limitée.

Après *injection intracutanée* : très petite tuméfaction inflammatoire, avec teinte un peu violette des téguments.

MICROSC. : Lésions mécaniques et infiltration cellulaire diffuse, surtout accentuée dans la couche adipeuse.

Ecchymose sous-épidermique.

Dissociation des fibres conjonctives, et entre elles nombreux polynucléaires en bon état. Globules rouges ++. Quelques mononucléaires ; œdème.

Présence de germes.

Cobaye N. N° 76-77-99.

(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco, après *injection sous-cutanée* : tuméfaction inflammatoire sans limites nettes.

Après *injection intracutanée* : rougeur et infiltration diffuse de la peau.

MICROSC. : Dislocation conjonctive et réaction cellulaire extrêmement abondante, beaucoup plus nette que chez le cobaye immunisé témoin, et particulièrement intense dans le tissu adipeux.

Polynucléaires plus ou moins altérés. Nombreuses cellules mononucléées également. Dilatation des vaisseaux. Hémorragies ; œdème.

Germes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection (S. Belgrade)

Cobaye I. N° 9-82-42-99.
(Titre antitoxique : + 3-5).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement, après injection sous-cutanée : nodule inflammatoire limité, peu intense.

Après injection intracutanée : petit nodule inflammatoire très localisé.

MICROSC. : Epiderme intact, hémorragie sous-épidermique.

Faisceaux conjonctifs dilacérés avec infiltration de leucocytes (polynucléaires + + +, mononucléaires +) et de globules rouges. Œdème.

Nombreux amas de phagocytes entourant des groupes de staphylocoques. Vaisseaux dilatés avec ceinture de polys ; diapédèse.

Éléments pour la plupart normaux.

Cobaye N. N° 58-59-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco, après injection sous-cutanée : rougeur et infiltration des téguments, œdème.

Après injection intracutanée : même aspect.

MICROSC. : 1° Dislocation conjonctive encore très importante.

2° Vaisseaux dilatés, margination des leucocytes et diapédèse. Dans les tissus (surtout dans le tissu adipeux), infiltration cellulaire très marquée. Elle se distingue de celle que l'on trouve chez le cobaye immunisé, au même stade, en ce qu'elle est beaucoup plus abondante et plus diffuse.

De nombreux éléments, au centre des amas qu'ils déterminent, sont altérés déjà.

3° Hémorragies ; œdème.
Germe +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quinze heures après l'injection (S. Kahn)

Cobaye I. N° 17-18-82.
(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Cobaye bien portant.

In loco, après injection sous-cutanée : petit nodule inflammatoire.

Après injection intracutanée :

Cobaye N. N° 94-95-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal fatigué.

Localement, après injection sous-cutanée : infiltration et tuméfaction diffuse avec rougeur des téguments.

infiltration légère et rougeur de la peau.

MICROSC. : Dissociation des faisceaux conjonctifs (lésions mécaniques) et réaction cellulaire (polys surtout) de moyenne intensité, autour des grappes de microbes. En général, éléments intacts.

Hémorragies. Œdème.

Germes +.

L'infiltration leucocytaire est particulièrement nette au niveau de la couche adipeuse.

Après *injection intracutanée* : infiltration également mal circonscrite.

MICROSC. : Les réactions cellulaires dominent la scène et voilent les lésions mécaniques (dissociation des faisceaux conjonctifs) encore existantes.

Les leucocytes disséminés sur la coupe sans ordre, ou groupés en amas infiltrent les travées musculaires, mais les muscles eux-mêmes sont intacts et leurs fibrilles restent aisément reconnaissables.

Germes nombreux, au milieu de polynucléaires altérés.

Hémorragies. Œdème.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-quatre heures après l'injection (S. Belgrade)

Cobaye I. N° 5-6-82.
(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Cobaye en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : petit nodule inflammatoire en voie de régression.

Après *injection intracutanée* : nodule minime qui tend à disparaître.

MICROSC. : Petit abcès circonscrit par le tissu adipeux et la couche musculaire qui est saine. Entre les muscles infiltration leucocytaire peu intense.

Dans le tissu conjonctif, vais-

Cobaye N. N° 86-87-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco, après *injection sous-cutanée* : nappe d'infiltration diffuse, molle, peu intense, avec rougeur des téguments.

Après *injection intradermique* : tuméfaction peu marquée et mieux limitée.

MICROSC. : Réaction cellulaire inflammatoire encore importante (polynucléaires nombreux, souvent lésés et disséminés sans ordre).

Ebauche d'un tissu conjonctif de néo-formation.

Germes +.

seaux légèrement dilatés ; globules rouges et polynucléaires en bon état, aberrants ; nerfs normaux.

Germes +.

Des cellules mononucléées commencent à proliférer. Elles forment plusieurs anneaux autour de néo-vaisseaux enflammés.

Contre eux, semble-t-il, les tissus de ce cobaye neuf se défendent mal.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux jours après l'injection (S. Kahn)

Cobaye I. N° 29-30-82.
(Titre antitoxique : + 7-10).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : tissu un peu rouge, presque normal.

Après *injection intracutanée* : très petit nodule avec une goutte de pus en son centre.

MICROSC. : Conjonctif encore légèrement dilacéré.

Infiltration cellulaire peu intense.

Le processus de réparation est déjà en pleine activité.

Cobaye N. N° 56-57-99).
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Cobaye en bonne santé.

Localement, après *injection sous-cutanée* : rougeur et infiltration diffuse des téguments.

Après *injection intracutanée* : abcès et zone inflammatoire périphérique peu marquée.

MICROSC. : Dislocation conjonctive encore manifeste avec infiltration cellulaire (polys altérés).

Gros vaisseaux dilatés.

Quelques leucocytes normaux dans le tissu adipeux.

Œdème. Muscles en bon état. Début de prolifération des cellules mononucléées.

Fibroblastes +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trois jours après l'injection (S. Belgrade)

Cobaye I. N° 7-8-82.
(Titre antitoxique : + 3-5).

Cobaye N. N° 92-93-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco, après *injection sous-cutanée* : légère rougeur des téguments.

Après *injection intracutanée* : l'abcès s'est énucléé ; étroite bordure rouge autour d'un minuscule cratère.

MICROSC. : Tissu de granulation extrêmement actif.

Processus cicatriciel remarquablement accentué.

MACROSC. : Cobaye bien portant.

Localement, après *injection sous-cutanée* : infiltration mal circonscrite des téguments. Inflammation diffuse.

Après *injection intracutanée* : abcès de petites dimensions, en voie de guérison.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection (S. Kahn)

Cobaye I. N° 41-99-40-82.
(Titre antitoxique : + 5-7).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco, après *injections sous-cutanée* et *intracutanée* : petite cicatrice.

MICROSC. : Tissu conjonctif de néo-formation très abondant.

Cobaye N. N° 60-61-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Cobaye en bonne santé apparente.

Localement, après *injection sous-cutanée* : infiltration peu importante des tissus. Inflammation légère après *injection intra-cutanée* : les débris morts ont été éliminés. Cratère presque comblé avec œdème périphérique.

MICROSC. : Foyer de destruction encore net, entouré par un réseau de fibroblastes jeunes, accompagnés de cellules inflammatoires (lymphocytes +).

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Dix jours après l'injection (S. Belgrade)

Cobaye immunisé mort accidentellement.

Cobaye N. N° 84-85-99.
(Sans immunité antitoxique).

MACROSC. : Animal un peu fatigué.

Après *injection sous-cutanée* : nodule cicatriciel peu important.

Après *injection intracutanée* : épaissement et induration de la région traumatisée.

MICROSC. : Quelques polynucléaires en bon état, abherants.

Présence d'un tissu conjonctif jeune en voie de développement. Processus de guérison déjà très avancé.

Nous avons résumé, en deux tableaux, l'évolution de la réaction locale au point d'inoculation des germes, chez l'animal vacciné et chez l'animal neuf, en nous basant sur les résultats fournis par nos examens anatomo-pathologiques.

A. -- Injections intra-dermiques

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après	2 HEURES	8 HEURES	24 HEURES	3 JOURS	6 JOURS
<i>Cobaye immunisé.</i>	Œdème.	Petit nodule inflammatoire très localisé.	Très petit nodule inflammatoire avec léger œdème périphérique.	Lésion en voie de disparition. Début du processus cicatriciel.	Cicatrice.
<i>Cobaye neuf.</i>	Œdème.	Rougeur et infiltration des téguments.	Tuméfaction diffuse du tissu cutané.	Tuméfaction inflammatoire avec légère nécrose centrale.	Petite escarre.

B. -- Injections sous-cutanées

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après	1 HEURE	4 HEURES	15 HEURES	2 JOURS	6 JOURS
<i>Cobaye immunisé.</i>	Œdème.	Très petite tuméfaction inflammatoire.	Petit nodule inflammatoire localisé.	Légère rougeur et infiltration peu marquée de la peau.	Revêtement cutané macros- copiquement normal.
<i>Cobaye neuf.</i>	Œdème.	Petite tuméfaction inflammatoire assez mal limitée.	Infiltration diffuse de la peau.	Infiltration cutanée moins importante.	Rougeur des téguments, un peu d'œdème encore.

L'examen de ces tableaux permet de faire les remarques suivantes :

A. -- Après les injections sous-cutanées

Chez l'animal immunisé

- 1° L'affection évolue en cinq ou six jours ;
- 2° Le maximum d'intensité de la lésion se produit au bout de 24 heures ;
- 3° Il existe alors un petit nodule, peu volumineux, et qui évolue sur un animal en excellente santé ;
- 4° Les lésions déterminées par des staphylocoques peu toxigènes sont à peu près comparables chez le lapin et chez le cobaye ;
- 5° Chez celui-ci elles sont moins faciles à lire, étant donné la teinte souvent brune ou « tachée » de la peau de l'animal.

Chez l'animal neuf

- 1° L'évolution des lésions se fait en une dizaine de jours ;
- 2° Leur maximum d'intensité a lieu après 24 heures ;
- 3° Il existe alors une nappe d'infiltration diffuse, mollé, peu intense, avec des téguments sus-jacents légèrement rouges ;
- 4° La lésion n'est pas nettement circonscrite comme chez le cobaye immunisé, et donne l'impression d'une réaction de l'organisme moins ordonnée ;

5° L'état général de l'animal d'épreuve reste, le plus souvent, très bon.

B. -- Après les injections intra-dermiques

Mêmes remarques ; chez l'animal immunisé : les lésions sont minimales et d'évolution très rapide ; chez le cobaye témoin, la réaction est également peu intense, mais plus diffuse.

Nous verrons plus tard quelles conclusions il est possible de formuler après ces nouvelles recherches.

CHAPITRE IV

LAPINS IMMUNISES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ET LAPINS NEUFS TEMOINS

INJECTIONS INTRA-DERMIQUES DE DILUTIONS DE TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

Nous nous sommes servi de la *toxine n° 72*, dont la dose test hémolytique est de $\pm 0,15 - 0,20$.

Nous avons utilisé deux dilutions, l'une au $1/60^e$, l'autre au $1/200^e$, ces deux dilutions nous paraissant les plus aptes à nous permettre de comprendre l'évolution des lésions.

Animal d'épreuve : le LAPIN:

Chaque animal a reçu, dans le flanc droit, trois injections de $2/10^e$ de cc. d'une dilution de toxine 72 au $1/60^e$, et dans le flanc gauche, trois injections semblables de cette même toxine, mais à une dilution au $1/200^e$.

Nous décrirons, cette fois encore, les lésions en suivant l'ordre chronologique, comparant toujours animal vacciné et animal témoin.

**A. -- Injections intra-dermiques
de 2/10 de cc. d'une dilution au 1/60
de la toxine N° 72**

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Biopsies

Une heure après l'injection

Lapin I. N° 11-12-5-51.
(Titre antitoxique : + 10-15).

Lapin N. N° 67-68-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : rougeur des téguments.

Localement : légère rougeur de la peau avec un peu d'œdème.

MICROSC. : Grosses lésions mécaniques avec fragmentation très prononcée des fibres conjonctives.

MICROSC. : Epiderme et follicules pileux en bon état.

Epiderme et follicules pileux intacts. Dilatation des vaisseaux sous-jacents ; margination des leucocytes ; diapédèse.

Grosse dislocation des faisceaux conjonctifs qui, pour la plupart, sont déchirés.

Polys et mononucléaires en bon état, déjà nombreux, disséminés.

Congestion des vaisseaux dilatés ; hémorragies par places ; polynucléaires sains abherrants.

Eosinophiles +.

Œdème +.

Prédominance des lésions mécaniques.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-5-51.
(Titre antitoxique : + 10-15).

Lapin N. N° 67-68-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : légère rougeur des téguments avec œdème.

MACROSC. : Animal en bonne santé.

In loco : lésion inflammatoire limitée, avec en son centre un aspect légèrement bleuté du tissu cutané.

MICROSC. : Lésions mécaniques encore très nettes et réaction cellulaire sensiblement identique à la précédente.

Epiderme sain.

Conjonctif sous-jacent fragmenté avec vaisseaux enflammés et diapédèse.

Polynucléaires abondants et bien conservés, sur toute la surface de la coupe. Egalement réaction des cellules conjonctives locales, plus nombreuses que normalement (lymphocytes +).

Quelques hémorragies.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six heures après l'injection

Animal I. N° 11-12-5-51.

(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Lapin bien portant.

Localement : légère rougeur de la peau.

MICROSC. : Réaction cellulaire déjà remarquable sur un conjonctif dilacéré.

Epiderme et follicules pileux en bon état. Tissu conjonctif fragmenté et prolifération de grandes cellules nées sur place; leucocytes en assez grand nombre, dispersés sans ordre; dilatation des vaisseaux et hé-

Animal N. N° 67-68-64.

(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : au milieu d'une zone inflammatoire rouge, peu étendue, commence à apparaître une plaque nécrotique.

MICROSC. : On remarque surtout la dissociation des fibres conjonctives; car la réaction leucocytaire est beaucoup moins marquée qu'au stade précédent.

Sous un épiderme bien con-

morragies en nappes.

Œdème +.

La couche musculaire n'est pas visible ici.

servé, dilatation vasculaire et hémorragies. Les noyaux des cellules conjonctives sont encore nettement visibles. Infiltration légère de globules blancs déjà altérés.

Polys éosinophiles +.

Réaction peu intense des éléments mononucléés.

Œdème +.

La couche musculaire apparaît fragmentée.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Dix-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.

(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : la peau est un peu rouge et œdématiée.

MICROSC. : 1° Sous un épiderme absolument sain, multiplication des cellules normales du tissu conjonctif.

2° Polynucléaires dans des vaisseaux congestionnés, diapédèse. Globules blancs dispersés dans le conjonctif. Quelques hémorragies en nappe (assez rares). Œdème +. *Anneaux de mononucléaires* autour des capillaires enflammés.

3° Lésions mécaniques encore nettes.

4° Muscles en excellent état.

Lapin N. N° 75-76-64.

(Titre antitoxique : + 0,20 — 0,30).

MACROSC. : Lapin en bonne santé.

Localement : inflammation subaiguë diffuse avec *plaque nécrotique centrale*.

MICROSC. : Lésions très importantes.

1° Epiderme aminci qui a pris violemment le colorant acide, avec des noyaux en caryorrhexis.

2° Fibres conjonctives fragmentées, tuméfiées, dont les noyaux encore visibles sont le plus souvent irréguliers.

3° Vaisseaux dilatés avec hémorragies. Quelques polynucléaires disséminés.

4° Par places, zones nécrotiques.

5° Au-dessous des muscles déchirés et dont les fibrilles ne sont pas toujours nettes, nappe sanguine.



Aspect histologique du tissu cutané d'un lapin immunisé au point d'injection de la toxine staphylococcique, dix-huit heures après cette injection.

Remarque : Infiltration considérable des mononucléaires, autour des vaisseaux dilatés.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-deux heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.
(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC. : Lapin bien portant.
Localement : peau légèrement
rouge avec un peu d'œdème.

MICROSC. : Fragmentation con-
jonctive avec réaction cel-
lulaire de moyenne abon-
dance.

Surtout *mononucléaires* de
différentes tailles, particulière-
ment nombreux sous l'épiderme
qui est intact.

Faisceaux conjonctifs sains.
Vaisseaux un peu dilatés.
Œdème +.

Lapin N. N° 75-76-64.
(Titre antitoxique : + 0,20-
0,30).

MACROSC. : Animal en bonne
santé apparente.

Localement : plaque nécroti-
que plus importante que celle
décrite au stade précédent.

Inflammation périphérique
subaiguë, diffuse.

MICROSC. : On ne peut plus re-
connaître l'épiderme, sauf
en un point où il est très
aminci.

Lésions mécaniques nettes
encore mais surtout *nécrose*
très accentuée. Altération plus
ou moins importante de tous
les faisceaux conjonctifs dont
les noyaux sont en picnose. La
réaction cellulaire reste faible ;
mononucléaires ++ et égale-
ment polys dispersés et souvent
altérés.

Dilatation des vaisseaux et
hémorragies.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-cinq heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.
(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : la rougeur et l'œ-
dème du revêtement cutané ten-
dent à disparaître.

Lapin N. N° 75-76-64.
(Titre antitoxique : + 0,20 —
0,30).

MACROSC. : Bon état général de
l'animal.

Localement : plaque de né-

MICROSC. : Epiderme absolument sain.

Lésions mécaniques et dislocation des faisceaux conjonctifs.

Dilatation des vaisseaux et réaction cellulaire faible. Quelques polynucléaires en général intacts.

Surtout, *réaction importante des cellules conjonctives*. Mononucléaires de grande taille. Le muscle n'est pas visible sur la coupe.

crose déjà étendue avec bordure inflammatoire mal limitée.

MICROSC. : *Nécrose* de l'épiderme et de l'assise conjonctive sous-jacente.

Hémorragies abondantes.

A la face profonde du tissu nécrosé ; afflux de leucocytes, polynucléaires, pour la plupart altérés. Egalement quelques cellules mononucléées. Faisceaux musculaires très atteints.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Deux jours après l'injection

Lapin I. N° 12-13-12.

(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Lapin bien portant.

In loco : formation d'un petit nodule inflammatoire, acuminé, avec, l'entourant, des tissus légèrement rouges.

MICROSC. : 1° Epiderme absolument intact.

2° Fibres conjonctives un peu dissociées, cedématisées, avec noyaux bien visibles.

3° Quelques vaisseaux dilatés avec nappes sanguines. Autour des capillaires enflammés, *quantité considérable de mononucléaires*.

Cellules fibroblastiques ++.

4° Petit abcès central entouré par de rares polynucléaires sains.

5° Muscles intacts avec fibrilles nettes.

Lapin N. N° 71-72-64.

(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal fatigué.

Localement : plaque de *nécrose* étendue avec bordure inflammatoire nette.

MICROSC. : *Nécrose* considérable de toutes les couches superficielles de la peau, avec abcès sous-jacent mal limité.

A la face profonde de cet abcès, réaction cellulaire assez marquée. Des mononucléaires se groupent autour de néo-vaisseaux et quelques polys — surtout éosinophiles — se joignent à eux.

Hémorragies +.

Muscles considérablement lésés, en complète dégénérescence.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trois jours après l'injection

Lapin I. N° 12-13-12.
(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : *petit nodule*, à peine perceptible, dont la bordure rouge a disparu.

MICROSC. : Couche épidermique saine ; sous l'épiderme, prolifération importante de *grandes cellules mononucléées*.

Faisceaux conjonctifs dissociés.

Globules rouges et polynucléaires intacts et abherrants ; dilatation légère des vaisseaux et infiltration des nerfs.

Lapin N. N° 71-72-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal fatigué.

In loco : *nappe nécrotique*, avec bordure inflammatoire.

MICROSC. : *Nécrose* + + +.

Ce n'est que vers les parties profondes de la coupe que l'on peut distinguer quelques éléments cellulaires, d'ailleurs très altérés, avec des noyaux picnotiques.

Puis vaisseaux enflammés, avec, dans leur lumière, des globules rouges et blancs. Enfin, nappe de polynucléaires pulvérulents et muscles totalement dégénérés.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre jours après l'injection

Lapin I. N° 12-13-12.
(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Animal en excellente santé.

Localement : *micro-nodule* difficile à percevoir.

MICROSC. : Peu de lésions.

1° Epiderme intact.

2° Cellules conjonctives en bon état et prolifération de *grands mononucléaires*.

3° Vaisseaux légèrement dilatés et, dans les tissus, infiltra-

Lapin N. N° 71-72-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal fatigué.

Localement : *nappe nécrotique* très importante, avec bordure inflammatoire subaiguë diffuse.

MICROSC. : Du plan superficiel aux plans profonds de la coupe, nous trouvons successivement :

1° Une *nécrose* considérable

tion de leucocytes à peine marquée.

4° Le muscle n'est pas visible sur la coupe.

On a presque l'image d'un tissu sain.

qui englobe toutes les couches supérieures du tissu.

2° Des amas de polynucléaires extrêmement altérés.

3° Des faisceaux musculaires, blocs anhyestes, où l'on ne peut plus distinguer les fibrilles.

Dans les travées inter-fasciculaires, polys et globules rouges abherrants.

4° Des cellules fibroblastiques jeunes tendent, dans les zones inférieures de la lame, à limiter les lésions.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection

Lapin I. N° 6-12-4-51.

(Titre antitoxique : + 25-30).

MACROSC. : Animal très bien portant.

Localement : *peau saine*.

Lapin N. N° 69-70-64.

(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC. : Animal fatigué.

In loco : escarre de la dimension d'une petite paume de main, avec zone inflammatoire légère périphérique.

MICROSC. : Coupe semblable à la précédente : *placard nécrotique* très étendu, *abcès en nappe* sous-jacent.

Faisceaux musculaires très lésés dans les couches superficielles ; plus profondément, les fibrilles sont encore visibles.

Un tissu fibroblastique jeune prolifère, et autour de vaisseaux dilatés se groupent de gros amas de mononucléaires (grands monos, lymphocytes et plasmocytes).

Quelques polynucléaires disséminés se trouvent sous le muscle. Hémorragies +.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit jours après l'injection

Lapin I. N° 6-12-4-51.
(Titre antitoxique : + 25-30).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : peau saine.

MICROSC. : Si ce n'était le nombre trop important des grandes *cellules mononucléées*, on pourrait penser à une peau normale.

Lapin N. N° 69-70-64.
(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC. : Lapin fatigué.

In loco : large *escarre* noirâtre, sèche, croûteuse.

MICROSC. : *Couche nécrosée* considérable, puis *couche purulente* en nappe, et tissu de réparation à la partie inférieure de la coupe, assez actif, semble-t-il (tissu de granulation).

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatorze jours après l'injection

Lapin I. N° 6-12-4-51:
(Titre antitoxique : + 25-30).

MACROSC. : Animal en excellente santé.

Localement : on ne voit rien.

MICROSC. : Peau saine.

Lapin N. N° 69-70-64.
(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC. : Animal fatigué.

In loco : *croûte noirâtre* et desséchée, en voie d'élimination.

MICROSC. : Sous les *tissus mortifiés*, processus de cicatrisation.

Nous avons résumé en un tableau, l'évolution de la réaction tissulaire au point d'injection de la toxine, chez l'animal vacciné et chez l'animal neuf, en nous basant sur les résultats fournis par nos examens anatomo-pathologiques.

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après	1 HEURE	6 HEURES	25 HEURES	3 JOURS	8 JOURS
<i>Lapin immunisé.</i>	Légère rougeur des téguments avec œdème.	Rougeur de la peau. Œdème.	La rougeur et l'œdème tendent à disparaître.	Petit nodule inflammatoire à peine perceptible.	Peau saine.
<i>Lapin neuf.</i>	Rougeur des téguments.	Au milieu d'une zone inflamma- toire rouge, commence à se distinguer une plaque nécrotique	Plaque de nécrose étendue avec légère inflamma- tion périphérique	Nappe nécrotique avec bordure inflammatoire.	Large escarre sèche, noirâtre, croûteuse.

**B. -- Injections intra-dermiques
de 2/10 de cc. d'une dilution au 1/200
de la toxine N° 72**

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN (OU NEUF)

Biopsies

Une heure après l'injection

Lapin I. N° 11-12-5-51.
(Titre antitoxique : + 10-15).

Lapin N. N° 67-68-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal bien portant.
In loco : rubéfaction à peine
marquée de la peau et très lé-
ger œdème.

MACROSC. : Lapin en bonne
santé.

Localement : infiltration des
léguments et surface cutanée
légèrement bleulée.

MICROSC. : Lésions mécaniques
importantes caractérisées
par une grosse dissociation
des faisceaux conjonctifs.

Dilatation des vaisseaux avec
infiltration leucocytaire peu ac-
centuée (mononucléaires sur-
tout, quelques polys intacts).

Hémorragies. Œdème.

MICROSC. : A des lésions méca-
niques semblables, se joint
une réaction cellulaire
moins importante que chez
le lapin immunisé (prédo-
minance de moyens mono-
nucléaires et de lympho-
cytes).

Hémorragies +. Œdème +.

Revêtement malpighien et fol-
licules pileux en excellent état.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Cinq heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-5-51.
(Titre antitoxique : + 10-15).

Lapin N. N° 67-68-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement : très légère rougeur des téguments avec un peu d'œdème.

MICROSC. : Deux points à remarquer particulièrement :

a) Une dissociation des fibres conjonctives œdématisées, avec hémorragies.

b) Une assez grosse infiltration cellulaire disséminée (polys + et mononucléaires ++).

L'épiderme est intact et le muscle n'est pas visible sur la coupe.

MACROSC. : Lapin bien portant.

Localement : zone « bleutée » centrale de la peau, avec réaction inflammatoire périphérique.

MICROSC. : Lésions mécaniques encore très nettes, mais en revanche, faible réaction cellulaire.

Polys et mononucléaires en nombre sensiblement égal (certains polynucléaires sont déjà altérés). Œdème +.

La couche épidermique est parfaitement respectée.

Le muscle n'est pas visible sur cette lame.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Huit heures après l'injection

Lapin I. N° 11-12-5-51.

(Titre antitoxique : + 10-15).

MACROSC. : Animal bien portant.

In loco : rougeur et œdème du revêtement cutané à peine perceptibles.

MICROSC. : 1° Epiderme intact.

2° Sous l'épiderme, grosse infiltration de mononucléaires et ceinture de leucocytes autour de vaisseaux dilatés.

3° Dilacération du tissu conjonctif, avec hémorragies et œdème.

Ce qui frappe surtout, c'est l'abondance des cellules mononucléées de néo-formation.

Lapin N. N° 67-68-64.

(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Lapin bien portant.

Localement : début de nécrose, jaune, brunâtre, avec bordure inflammatoire assez nette.

MICROSC. : Outre la dissociation des faisceaux conjonctifs, la réaction cellulaire retient l'attention.

Beaucoup de mononucléaires mais moins nombreux, toutefois, que chez l'animal vacciné.

Epiderme lésé, aminci, avec noyaux en caryorrhexis. Capillaires légèrement dilatés, avec anneaux de polynucléaires bien conservés, hémorragies, œdème.

Fibres conjonctives avec noyaux encore intacts. De même, on peut aisément distinguer les fibrilles musculaires.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Dix-huit heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.

(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC. : Animal en bonne santé.

Localement, légère rougeur et un peu d'œdème de la peau.

MICROSC. : 1° Epiderme normal.

2° Faisceaux du tissu conjonctif fragmentés.

3° Dilatation des vaisseaux, et autour des capillaires, *cellules mononucléées* extrêmement nombreuses.

4° Quelques polys aberrants et globules rouges disséminés.

Œdème : +. Nerfs légèrement infiltrés.

5° Couche musculaire en parfait état.

Lapin N. N° 75-76-64.

(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC. : Animal en bonne santé apparente.

In loco, inflammation subaiguë, diffuse, avec plaque mortifiée centrale.

MICROSC. : Lésions déjà importantes de *nécrose*.

1° Epiderme lésé, aminci, avec noyaux en caryorrhexis, et hémorragies sous-épidermiques.

2° Nécrose débutante des faisceaux conjonctifs, avec altération déjà considérable de leurs noyaux.

3° Importantes dilatations veineuses, mais, dans les tissus, faible infiltration leucocytaire.

(Polys: ++. Quelques rares mononucléaires).

4° Œdème, hémorragies.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-deux heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.

(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC. : Animal bien portant.

Localement, très légère rougeur et très léger œdème de la peau.

MICROSC. : 1° Epiderme et follicules pileux sains.

Lapin N. N° 75-76-64.

(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC. : Lapin en bonne santé apparente.

In loco, *nécrose* de plus en plus nette et de plus en plus extensive. Inflammation périphérique diffuse.

2° Légère dissociation conjonctive persistante et réaction cellulaire beaucoup moins marquée. Cette fois encore les *mononucléaires* (lymphocytes: +) dominant la scène.

3° Faisceaux conjonctifs bien conservés ; leurs noyaux sont intacts.

4° Vaisseaux légèrement dilatés, œdème : +.

MICROSC.: Les lésions sont presque identiques à celles que nous avons décrites à la même heure chez le lapin neuf qui a reçu 2/10° de cc. de la dilution au 1/60°. Elles sont seulement moins marquées.

On peut noter ainsi un épiderme aminci et très altéré, une *nécrose* déjà nette de toutes les fibres conjonctives superficielles, un *abcès en nappe*, sous-jacent, formé de polynucléaires en très mauvais état.

Plus profondément; un début de réaction à mononucléaires et une couche de muscles à peu près sains, avec des fibrilles aisément reconnaissables.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Vingt-cinq heures après l'injection

Lapin I. N° 6-7-28.

(Titre antitoxique : + 40-50).

MACROSC.: Animal en bonne santé.

Localement, rougeur de la peau à peine marquée.

Lapin N. N° 75-76-64.

(Titre antitoxique : + 0,20-0,30).

MACROSC.: Animal en bonne santé apparente.

In loco, nécrose de plus en plus étendue aux dépens de la zone inflammatoire de bordure moins nette.

MICROSC.: *Nécrose* des couches superficielles du tissu, nappes sanguines diffuses.

Abcès profond, mal limité, avec éléments très altérés.

Le muscle n'est pas visible sur la coupe.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Trois jours après l'injection

Lapin I. N° 12-13-12.
(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Lapin bien portant.
Au point de l'injection: *peau saine*.

MICROSC. : Tissus à peu près intacts avec légère dilatation des vaisseaux et infiltration à peine marquée de lymphocytes et de polynucléaires en bon état.

Lapin N. N° 71-72-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal fatigué.
Localement, nappe de *nécrose* jaunâtre et molle.

MICROSC. : Lésions à peu près semblables à celles du stade précédent mais un tissu de réparation vient d'apparaître.

Dans les parties profondes de la coupe, entourant les muscles dont quelques-uns ont été épargnés par le processus nécrotique, existent de très nombreuses cellules inflammatoires histiogènes et des réseaux de fibroblastes jeunes le long des parois de néo-vaisseaux.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Quatre jours après l'injection

Lapin I. N° 12-13-12.
(Titre antitoxique : + 15-20).

MACROSC. : Animal en très bonne santé.
Localement, *peau saine*.

MICROSC. : Tissus normaux. Légère dilatation des capillaires.

Lapin N. N° 71-72-64.
(Titre antitoxique : — 0,20).

MACROSC. : Animal fatigué.
Localement, la *plaque de nécrose* devient brunâtre et dure et s'accroît encore.

MICROSC. : Dans les couches superficielles de la coupe : débris mortifiés et nappe purulente.

Dans les couches profondes entourant des faisceaux musculaires plus ou moins altérés, tissu de granulation.

ANIMAL IMMUNISE

ANIMAL TEMOIN

Six jours après l'injection

Lapin I. N° 6-12-4-51.
(Titre antitoxique : + 25-30).

MACROSC. : Animal bien portant,
et, au point injecté, *peau*
saine.

Lapin N. N° 69-70-54.
(Titre antitoxique : + 0,20-
0,30).

MACROSC. : Lapin fatigué.
Localement, *escarre* sèche, et
noirâtre, à bords décollés, éten-
due, avec une légère bordure
rouge.

MICROSC. : Couches mortifiées,
puis plus profondément,
tissu de granulation.

Les jours suivants, alors qu'on observe une peau abso-
lument saine, au point d'injection de la toxine, chez le lapin
immunisé, l'escarre que nous venons de décrire chez l'ani-
mal témoin diminue progressivement d'importance. et la
bordure inflammatoire périphérique disparaît.

Après quatorze jours d'évolution, il existe chez le lapin
neuf, à l'endroit où fut introduit le poison, un nodule fibreux,
épais et dur.

Nous avons résumé en un tableau, l'évolution de la réaction tissulaire, au point d'injection de la toxine chez l'animal vacciné et chez l'animal neuf, en nous basant sur les résultats donnés par nos examens anatomo-pathologiques.

INTENSITÉ DE LA RÉACTION

Après.....	1 HEURE	8 HEURES	22 HEURES	2 JOURS	4 JOURS	14 JOURS
<i>Lapin immunisé.</i>	Léger œdème cutané.	Léger œdème cutané.	Rubéfaction et rougeur des téguments.	Rubéfaction et œdème légers des téguments.	Peau saine.	Peau saine.
<i>Lapin neuf.</i>	Peau légèrement œdématisée et « bleutée ».	Début de nécrose jaunâtre et molle avec bordure inflammatoire	Nécrose de plus en plus nette et extensive.	Plaque de nécrose jaunâtre avec zone inflammatoire périphérique.	Plaque de nécrose brunâtre et sèche.	Nodule fibreux et dur

**CONSIDERATIONS GENERALES
SUR LES RESULTATS FOURNIS
PAR CES EXPERIENCES**

**A. -- Après les injections d'une dilution au 1/60
de la toxine N° 72**

Chez les animaux immunisés

- 1° Les lésions évoluent en quatre ou cinq jours ;
- 2° Leur maximum d'intensité se produit au bout de quarante-huit heures : très petit nodule inflammatoire acuminé, entouré par des téguments rouges (réaction presque insignifiante) ;
- 3° Le cinquième jour, tout est rentré dans l'ordre, et la peau est à nouveau saine.

Chez les animaux neufs

- 1° Au quatorzième jour de son évolution, la lésion est encore caractérisée par une croûte large, noirâtre et desséchée ;
- 2° Principaux stades du processus : tuméfaction inflammatoire, nécrose, plaque nécrotique qui augmente d'étendue, nappe nécrotique, et enfin escarre sèche et croûteuse ;
- 3° Les tissus semblent incapables de réagir et les lésions sont intenses.

B. -- Après les injections d'une dilution au 1/200 de la toxine N° 72

Chez les animaux immunisés

- 1° La réaction se fait en quarante-huit heures ;
- 2° Au stade le plus net, elle n'est représentée au point d'injection que par une rubéfaction légère et un peu d'œdème de la peau ;
- 3° Le troisième jour, le tégument est redevenu normal.

Chez les animaux neufs

- 1° Après 14 jours d'évolution, existe encore localement un nodule fibreux épais et dur ;
- 2° Aspects successifs de la lésion : réaction inflammatoire rouge peu marquée, plaque de nécrose de plus en plus étendue et escarre qui finit par se « concréter » en un nodule fibreux ;
- 3° Lésions vraiment considérables, étant donné la faible dose et la faible dilution injectées.

En résumé, les lésions qui évoluent chez les animaux immunisés, dont le sérum est riche en antitoxine, sont insignifiantes. Elles sont, en revanche, très graves chez les lapins témoins qui recèlent dans leurs humeurs une quantité minime de ce même anticorps.

L'antitoxine staphylococcique, dont la présence est due à la vaccination anatoxique, permet donc à l'organisme qui l'élabore, de se protéger contre les poisons du staphylocoque.

Nos dernières expériences démontrent, elles aussi, parfaitement ce pouvoir protecteur du vaccin.

CHAPITRE V

LAPINS IMMUNISES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE ET LAPINS NEUFS TEMOINS

INOCULATIONS INTRA VEINEUSES DE STAPHYLOCOQUES VIRULENTS

Notre but, dans cette série d'expériences est double ; nous voulons d'une part établir le degré de « résistance » que confèrent à des lapins des injections d'anatoxine staphylococcique en éprouvant ces animaux avec de fortes doses de staphylocoques virulents. Nous désirons également connaître les modifications apportées par l'anatoxithérapie aux lésions anatomiques provoquées par l'inoculation intraveineuse de ces germes.

Nous serons, toutefois, assez bref sur ce sujet : car il a été étudié par d'autres auteurs et nos résultats concordent avec ceux que l'on connaît déjà.

Nous nous sommes servi de la souche Wood 6. Chaque tube de gélose inclinée,ensemencée largement, est déposé à l'étuve pendant 24 heures. La culture qu'on obtient alors est mise en suspension dans 5 cc. d'eau physiologique stérile et, de cette suspension, nous injectons des doses variables dans la veine marginale de l'oreille de lapins vaccinés et neufs.

Les lapins vaccinés avaient, en général, une immunité assez forte (+ 20 — 25), (+ 30 — 40), (+ 15 — 20).

I. — Trois immunisés et trois témoins reçoivent ainsi 1 cc. de l'émulsion de staphylocoques virulents.

Les témoins succombent au bout de 36 heures.

Nous sacrifions alors un animal vacciné pour comparer l'état de ses viscères avec celui des lapins neufs.

Les deux autres lapins vaccinés meurent naturellement, 15 jours après l'inoculation.

Trois autres immunisés et trois nouveaux témoins reçoivent, dans les mêmes conditions, 1/2 cc. de la suspension microbienne.

Un des lapins neufs meurt 56 heures après l'injection ;

Le second, le sixième jour,

Et le dernier, le dixième jour, après la même épreuve.

Aucun animal immunisé n'a succombé et lorsque, pour établir nos comparaisons, nous avons dû sacrifier l'un d'entre eux il semblait encore en excellente santé.

Il est évident que les injections préventives d'anatoxine staphylococcique ont permis aux lapins ainsi immunisés de résister beaucoup mieux que les témoins, à l'action pathogène de ces germes virulents inoculés à fortes doses.

La protection, toutefois, ne semble pas absolue, puisque des lapins immunisés, même, ont succombé après une longue période de temps, malgré le titre élevé dans leur sérum, de l'anticorps spécifique. Il est juste de faire remarquer que l'injection d'épreuve était sévère puisque les trois animaux témoins ont succombé en 36 heures à peine. Lorsque nous avons employé une dose d'épreuve moins forte, les animaux immunisés ont résisté (2^e expérience).

II. — Du point de vue anatomo-pathologique, 36 heures après l'injection, nous avons trouvé chez les lapins neufs, de la congestion des organes et des épanchements pleuro-péritonéaux. Dans un cas, existait également une péricardite séreuse (lésion caractéristique pour NÉLIS, et qu'il rapproche de l'exsudat pleural qu'on trouve chez le cobaye, à qui l'on a inoculé des bacilles diphthériques toxigènes). Enfin, un de ces animaux présentait des abcès rénaux macroscopiquement visibles.

Au même stade d'évolution, aucune lésion n'est apparente chez le lapin vacciné.

Chez l'animal neuf, dont la mort est survenue naturellement *après 56 heures*, existent une congestion importante de tous les viscères, des suffusions sanguines dans le médiastin, et de petits abcès rénaux. Chez le lapin immunisé que nous avons sacrifié alors, nous avons pu constater une congestion moins marquée, mais indiscutable des principaux organes et de petits abcès hépatiques et rénaux.

Le lapin neuf, qui a succombé *six jours après* l'inoculation microbienne, montrait, outre l'hyperhémie de ses viscères, des abcès rénaux très nets. Chez l'animal immunisé au même moment, quelques foyers purulents étaient également visibles dans les deux reins.

Dix jours après l'injection, lésions très nettes chez le lapin neuf, dont l'amaigrissement est devenu considérable : abcès rénaux et hépatiques surtout ; lésions beaucoup moins marquées chez l'animal vacciné : congestion diffuse des viscères.

Les deux lapins immunisés, enfin, qui avaient reçu par voie intraveineuse, 1 cc. de la suspension staphylococcique

S. WOOD, au bout de 15 jours, sont très amaigris et diarrhéiques. Ils succombent alors. Leur autopsie révèle d'importantes lésions rénales, une congestion marquée du foie, des poumons et de la rate, de petits épanchements pleuraux. Mais il n'existe pas de péricardite.

L'examen histologique permet de découvrir, tant chez les immunisés que chez les témoins, la présence de staphylocoques dans la rate, le foie, le cœur et surtout dans les reins. Ces germes sont plus rares dans les poumons.

Leur destruction, à l'intérieur de tous ces viscères, semble ne se produire que lentement.

Chez les animaux neufs, des altérations pathologiques se retrouvent dans les reins, le cœur et le foie. Elles sont caractérisées, au début de leur évolution, par la dégénérescence parenchymateuse des tissus, puis par des abcès plus ou moins importants, et des plages de nécrose dues souvent à des thrombi vasculaires.

Cette atteinte parenchymateuse existe infiniment moins marquée chez les lapins vaccinés. De même s'il est possible de rencontrer dans les organes de ces animaux des foyers purulents et des embolies microbiennes, *la nécrose cellulaire près des amas staphylococciques fait toujours défaut.*

Il semble ainsi qu'au niveau des viscères, le mécanisme de l'immunité conférée par la vaccination anatoxique doit être exactement le même que dans la peau.

L'absence des mortifications tissulaires, chez les animaux vaccinés, met en valeur le rôle important que joue dans cette immunité l'antitoxine staphylococcique.

CHAPITRE VI

RECHERCHES EXPERIMENTALES SUR L'IMMUNITE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE CONFEREE PAR LES VACCINS MICROBIENS ET LE SERUM SPECIFIQUE

Les lapins et les cobayes vaccinés contre le staphylocoque, dont nous nous sommes servi dans nos expériences, avaient été protégés vis-à-vis de ce germe par des injections d'anatoxine staphylococcique.

D'autres expérimentateurs ont tenté d'immuniser l'animal à l'aide de vaccins bactériens. Ce sont leurs résultats qui nous retiendront cette fois, et particulièrement ceux qu'ont obtenus G. RAMON et R. RICHOU ; les investigations de ces deux auteurs en ce domaine, relevant en effet du même principe et de la même méthode que les nôtres.

Nous dirons, pour terminer, quelques mots sur le pouvoir protecteur du sérum antistaphylococcique, étudié du point de vue expérimental.

I. — EXPÉRIENCES DE G. RAMON ET R. RICHOU :

a) Des staphylocoques sont enrobés dans un mélange de lanoline et d'huile (3 cc. de suspension microbienne pour 5 gr. de lanoline, à laquelle on ajoute une quantité égale d'huile, pour rendre l'injection plus aisée). Des lapins neufs reçoivent sous la peau en plusieurs fois, et à quelques semaines d'intervalle, 7 cc. de ce mélange.

Au cours de cette vaccination, l'antitoxine staphylococcique apparaît et se développe dans le sérum des animaux ;

b) Quatre lapins, également neufs, reçoivent dans des conditions analogues, cinq injections de 1 cc. de lanoline, à laquelle ont été incorporés des staphylocoques tués par la chaleur (chauffage : 30 minutes à 60°). Dans leur sérum, la recherche de l'antitoxine staphylococcique, faite à différentes reprises, reste absolument négative ;

c) Et enfin, voici leur troisième expérience, qui est la plus intéressante pour nous :

Les animaux vaccinés au moyen de germes vivants enrobés dans la lanoline, et ceux à qui furent inoculés dans le même excipient des staphylocoques tués par la chaleur, reçoivent *sous la peau*, en deux endroits différents, en même temps que d'autres lapins neufs ou immunisés par l'anatoxine staphylococcique, 0 cc. 5 et 0 cc. 2 d'une suspension de staphylocoques (culture âgée de 24 heures) et *dans la peau* 0 cc. 2 de la même suspension.

— Aux points d'injection, on retrouve, chez les lapins neufs, un œdème important, puis une escarre assez étendue (2 à 3 cm. de diamètre).

— Aux mêmes endroits, les animaux qui ont reçu, au préalable, des germes tués et incorporés dans la lanoline, présentent un œdème un peu moins marqué, auquel succède un nodule inflammatoire de la grosseur d'une noisette.

— Chez les lapins dont le sérum contient, à la suite de l'inoculation de staphylocoques vivants, un certain taux d'antitoxine spécifique, les injections d'épreuve déterminent des lésions peu intenses (œdème et petit nodule qui disparaît à la longue)

— Chez les animaux bien immunisés par l'anatoxine staphylococcique, il ne se produit aux points injectés qu'un léger œdème, puis un petit nodule de la taille d'une lentille.

G. RAMON et R. RICHOU donnent à ces expériences démonstratives, plusieurs conclusions, dont voici les plus importantes :

« Le staphylocoque; dont la multiplication est favorisée au point d'injection par l'inflammation due à l'excipient gras, élabore, *in situ*, sa toxine. Cette toxine, grâce aux phénomènes inflammatoires locaux, est modifiée dans ses propriétés toxiques, mais non dans son pouvoir antigène.

« Ainsi modifiée, la toxine passe dans l'organisme où elle engendre la formation de l'antitoxine spécifique.

« Chez les animaux traités par les staphylocoques vivants l'immunité antitoxique, qu'ils ont acquise de cette façon, est capable de les protéger avec un succès plus ou moins grand contre la toxi-infection staphylococcique expérimentale. »

Nous retrouvons, ici, le rôle de premier plan que joue dans l'immunisation antistaphylococcique, l'antitoxine spécifique. Les injections d'épreuve déterminent des lésions minimes chez les animaux, lorsque cette antitoxine existe dans leur sérum, qu'elle soit apparue après injection d'anatoxine ou de microbes vivants ; en revanche, des lapins qui ne possèdent pas ce même anticorps font, aux points injectés, des accidents étendus, même si l'on a tenté de les vacciner avec des staphylocoques tués par la chaleur.

II. — Au cours de leurs recherches faites pour ÉLUCIDER LE MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ conférée par l'anatoxine staphylococcique, G. RAMON et R. RICHOU, et M. DJOURICHITCH avaient constaté que des lapins immunisés avec le vaccin antistaphylococcique seul (vaccin microbien chauffé de l'Institut Pasteur) ne peuvent supporter une injection intraveineuse de staphylocoques ; ils succombent, en général, 24 heures après l'inoculation de la suspension microbienne.

G. S. KITCHING et L. N. FARRELL ont fait des remarques analogues, et ils signalent que la vaccination au moyen de germes formolés, ne produit ni immunité active, ni anticorps et que seule, l'injection d'antitoxine staphylococcique protège contre les doses mortelles de toxine, à un degré proportionnel au titre de l'antitoxine.

Les recherches plus récentes de A. W. DOWNIE, et de MARGARET LLEWELLYN SMITH confirment, elles aussi, tous ces faits.

a) DOWNIE injecte, dans la veine de lapins, un vaccin anti-staphylococcique composé de germes lavés jusqu'à disparition de l'hémolyse, et chauffés pendant une heure à 60°.

Le sérum des animaux, prélevé huit jours après la dernière injection, ne possède aucune antitoxine, mais renferme seulement des anticorps actifs, au cours des réactions de précipitation et de fixation de l'alexine, vis-à-vis de l'extrait staphylococcique. Ces anticorps sériques font d'ailleurs défaut, lorsqu'on injecte le vaccin aux animaux, non par la voie intraveineuse, mais sous la peau.

Cet auteur a également constaté que chez les lapins vaccinés par les staphylocoques tués, une injection de toxine ou de germes vivants détermine des lésions cutanées semblables à celles de lapins témoins. Ces lésions sont, en revanche, infiniment moins importantes chez les animaux vaccinés par l'anatoxine et, semble-t-il, parce que l'antitoxine élaborée dans l'organisme neutralise les substances toxiques qui nécrosent les tissus. Les polynucléaires et, d'une façon moins marquée, les mononucléaires peuvent dès lors « phagocyter » aisément les microbes, et limiter la réaction.

Ce sont là, nous le rappelons, les conclusions de nos expériences personnelles.

Entre les mains de DOWNIE, enfin, le sérum de lapins immunisés par l'anatoxine, injecté avec des staphylocoques vivants, protège l'organisme contre ces germes, ce qui ne se produit pas lorsque le sérum provient d'animaux neufs, ou vaccinés par des germes tués.

b) Les résultats obtenus par MARGARET LLEWELLYN SMITH démontrent également que les injections de vaccins anti-staphylococciques entraînent très irrégulièrement l'apparition d'antitoxine et que des lapins ne peuvent résister à l'inoculation de doses mortelles de staphylocoques que lorsque cet anticorps atteint dans leur sérum, un taux relativement élevé.

Pourtant, selon l'auteur, l'antistaphylotoxine n'empêcherait pas la formation de lésions localisées.

III. — Le pouvoir protecteur du SÉRUM ANTISTAPHYLOCOCCIQUE, envisagé d'un point de vue expérimental, a déjà fait l'objet de nombreuses recherches.

Nous rappelons simplement ici, les travaux de BORREL et de BRIDRÉ, de M. NICOLLE et de CESARI, etc... Plus récemment, P. NÉLIS et D. COMBIESCO, G. ISTRATI, A. POP, N. COMBIESCO et M. ILIESCO se sont attachés à cette même question et ils ont constaté que la sérothérapie spécifique pouvait protéger le lapin, contre les affections dues aux staphylocoques.

H. BONNET, ST THIEFFRY et Mlle C. MONTEFIORE ont également apporté sur ce point quelques données nouvelles en utilisant un sérum antitoxique préparé à l'Institut Pasteur de Garches, par G. RAMON et R. RICHOU.

Ils ont remarqué que le sérum injecté 48 heures avant l'inoculation microbienne (S. Wood) ne protégeait pas les animaux contre elle. En revanche, la sérothérapie pratiquée en même temps que l'injection virulente s'avère très efficace. Malheureusement, son activité dure peu et, après deux jours, le titre antitoxique sérique du lapin d'épreuve est à nouveau très bas.

Pour ces raisons, il paraît indispensable de joindre à l'antitoxine d'origine passive apportée par le sérum antistaphylococcique l'antitoxine active produite par les injections d'anatoxine.

ST THIEFFRY a constaté que, chez les animaux immunisés par le sérum antistaphylococcique, les lésions que détermine une injection intraveineuse de staphylocoques virulents sont infiniment moins graves que chez les animaux témoins (nécrose plus limitée et dans les formes d'évolution ralentie, réaction périlésionnelle d'enkystement; ce qui laisse supposer à cet auteur — hypothèse dont nous apportons

aujourd'hui la confirmation — que l'antitoxine staphylococcique, en neutralisant la toxine élaborée *in vivo*, permet à la phagocytose d'être particulièrement active et efficace.

D'expériences analogues récemment rapportées, R. H. RIGDON conclut que la survie nettement plus longue (et parfois définitive), ainsi que l'absence des abcès (constatés chez les témoins) dans les viscères des animaux auxquels on a injecté de l'antitoxine staphylococcique, puis, par voie intraveineuse, une suspension de staphylocoques virulents, témoignent de l'action neutralisante *in vivo* de cette antitoxine (d'origine passive) sur la toxine staphylococcique produite par les germes d'épreuve.

L'ensemble de ces faits, présentés par de nombreux auteurs, appuient l'opinion émise par G. RAMON et ses collaborateurs sur l'importance de l'immunité antitoxique spécifique, dans le traitement des staphylococcies.

TROISIEME PARTIE



AVANT-PROPOS

L'étude du mécanisme de l'immunité contre le staphylocoque fait l'objet de la troisième partie de ce travail.

Nos examens anatomo-pathologiques, en apportant un certain nombre de faits nouveaux, vont nous permettre d'une part de préciser le mode d'action de l'antitoxine dont les injections d'anatoxine provoquent la formation et, d'autre part, d'éclaircir les différents aspects de cette immunité.

Afin d'être complet, nous exposerons dans un premier chapitre le mode de développement de l'antistaphylotoxine d'origine naturelle, tel que l'ont établi les recherches expérimentales de G. RAMON et de ses collaborateurs.



CHÂPITRE PREMIER

MECANISME DE L'IMMUNITE ANTISTAPHYLOCOCCIQUE D'ORIGINE NATURELLE

Depuis longtemps déjà, G. RAMON soutient que l'origine de l'immunité antitoxique naturellement acquise réside dans l'infection spécifique apparente ou occulte. Le staphylocoque étant un germe extrêmement répandu, il était naturel, étant donné cette assertion, de découvrir dans de nombreux sérums la présence de l'antitoxine staphylococcique. Nous avons montré précédemment que les recherches faites en ce sens avaient nettement établi la valeur de l'hypothèse émise, et que cette antitoxine existe à un taux variable, mais souvent important dans des organismes qui n'ont jamais été vaccinés.

G. RAMON et ses divers collaborateurs ont étudié le mode d'apparition de cet anticorps dans le sérum sanguin avec beaucoup d'attention et nous ferons à leurs travaux, pour ce nouveau chapitre, nos principaux emprunts.

M. DJOURICHITCH démontre que des cobayes neufs sont parfois porteurs dans leur pharynx de staphylocoques toxigènes, et qu'on peut mettre en évidence chez tous ces animaux l'antitoxine sérique correspondante ; on la trouve même alors que les investigations bactériologiques restent négatives. L'antistaphylotoxine, engendrée par l'infection staphylococcique, peut donc persister lorsque les germes ont disparu.

G. RAMON, M. DJOURICHITCH et R. RICHOU, à l'aide de staphylocoques toxigènes isolés précisément de la gorge d'un

cobaye neuf, badigeonnent, à différentes reprises, les muqueuses buccale et pharyngée d'un certain nombre de cobayes. Dans le sérum de la plupart de ces animaux apparaît et se développe, au bout d'un certain temps, l'antitoxine staphylococcique. Il semble probable que les staphylocoques déposés sur les muqueuses élaborent en ce point leur toxine ; celle-ci pénètre dans l'organisme et détermine, par ses propriétés antigènes, l'apparition de l'antitoxine.

Les constatations suivantes ont encore été faites par les mêmes auteurs :

1° Des cobayes, n'ayant pas d'antitoxine staphylococcique dans leur sérum, purent acquérir naturellement cette immunité spécifique lorsqu'ils furent mis dans des conditions nouvelles, au voisinage immédiat de chevaux ; ils étaient, en effet, alors en contact intime avec les germes apportés par les poussières des écuries, et exposés aux infections.

2° Des lapins, sans aucune immunité antitoxique naturelle, reçoivent sous la peau, et à quelques semaines d'intervalle, plusieurs injections de petites quantités de staphylocoques vivants enrobés dans un mélange lanoline-huile. On constate, au bout de quelques semaines, l'élaboration et le développement dans leur sérum de l'antistaphylotoxine.

De tels faits expérimentaux démontrent remarquablement le mécanisme d'apparition de l'immunité qui nous retient ici. Comme l'écrit G. RAMON : « C'est l'agent infectieux, c'est-à-dire le staphylocoque, présent chez les individus atteints d'affections staphylococciques, chez les porteurs de germes, qui est responsable de la formation chez eux, en quantité plus ou moins importante de l'antitoxine spécifique ».

Quelques remarques permettent encore de vérifier cette assertion, par exemple, ce qu'on peut constater chez le cheval ; le sérum de cet animal contient diverses antitoxines, qui n'ont d'ailleurs entre elles aucun rapport, et qui existent à des taux différents. On y trouve ainsi, les antitoxines

diphthérique, staphylococcique, anti-PREISZ-NOCARD. Or cette présence reçoit une explication aisée, parce que le cheval est très certainement entré en contact avec le bacille de Loeffler, le vibron de Pasteur, et le bacille de PREISZ-NOCARD.

Mais on ne peut déceler dans son sérum la moindre trace d'anti-venin ou d'anti-abrine. Quelle autre raison d'être chercher à ce fait, sinon l'impossibilité où se trouve cet animal de rencontrer les antigènes correspondants ?

« Il ne saurait y avoir apparition de l'immunité antitoxique et production d'antitoxine, hors la pénétration naturelle ou artificielle de l'antigène spécifique dans l'organisme » (G. RAMON).

Enfin, nous pouvons rappeler ici des constatations que nous avons déjà faites. Si l'on pratique des examens successifs avec le sérum de jeunes cobayes, on constate qu'après la disparition de l'antitoxine maternelle, naît « une antitoxine active élaborée au sein de l'organisme lui-même ».

Ce qui démontre, une fois encore, le caractère « acquis » et non pas seulement « naturel » de l'antitoxine que l'on trouve chez les animaux, en dehors de toute immunisation artificielle (G. RAMON).

BRIGGE et BURNET (1932) attribuent également l'origine de l'antitoxine staphylococcique que l'on décèle dans le sérum des rats, aux contacts antérieurs qu'ont eus ces animaux avec des staphylocoques.

R. H. RIDGON a remarqué que cet anticorps traverse le placenta, mais qu'il n'était pas possible de le retrouver dans le colostrum ou dans le lait.

En nous basant sur ces résultats obtenus au laboratoire, nous pouvons faire en clinique humaine les suppositions suivantes :

Les nouveaux-nés sont porteurs, avec une grande fréquence, de lésions staphylococciques parce que leur sérum ne contient pas encore d'antistaphylotoxine, naturellement élaborée, alors que l'antitoxine d'origine maternelle qui existe chez eux, en minimes proportions d'ailleurs, a déjà disparu.

A la suite d'une affection staphylococcique, certains sujets peuvent recéler dans leur sérum un taux d'antitoxine staphylococcique capable de les protéger.

Le sérum des malades, présentant malgré toutes les thérapeutiques non spécifiques préconisées, des manifestations staphylococciques réitérées ne renferme pas une quantité d'antitoxine suffisante pour être efficace.

— Le diabète, le parkinson, jouent sans doute, en ce domaine, un rôle favorisant, parce qu'ils annihilent, les « prédispositions » de l'organisme à élaborer cet anticorps.

— Les enfants et les adultes qui possèdent dans leur sérum un titre antitoxique suffisamment élevé pour défendre leur organisme contre le staphylocoque, restent en quelque sorte des porteurs sains de ce microbe.

Il est impossible, encore aujourd'hui, de déterminer un taux antitoxique, qui serait l'expression d'une immunité absolue.

CHAPITRE II

MECANISME DE L'IMMUNITÉ ANTISTAPHYLOCOCCIQUE A LA LUMIERE DES RENSEIGNEMENTS APPORTES PAR NOS RECHERCHES HISTO-PATHOLOGIQUES

Les recherches extrêmement nombreuses et variées sur l'antitoxine staphylococcique dont l'élaboration dans un organisme succède aux injections de l'anatoxine correspondante, ont permis d'entrevoir le mode d'action du vaccin et de saisir ainsi les différentes étapes du développement de l'immunité artificiellement acquise en ce domaine.

Cependant, l'étude de cette immunité d'un seul point de vue humoral ne pouvait suffire à tout expliquer, et l'examen des réactions tissulaires aux points d'infection par les staphylocoques devait donner également des renseignements de très grande importance.

C'est pourquoi, *sur les conseils de notre Maître, G. Ramon*, nous avons entrepris nos recherches histo-pathologiques.

Nous allons montrer quelles précisions nouvelles et importantes elles apportent aujourd'hui au problème de l'immunité antistaphylococcique.

Pour la clarté de notre thèse, nous diviserons cet exposé en *quatre parties*.

1. NOUS FERONS TOUT D'ABORD UN RAPPEL RAPIDE DES QUELQUES OPINIONS RÉCEMMENT ÉMISES SUR LES MODES DE DÉVELOPPEMENT DE CETTE IMMUNITÉ.

2. PUIS, APRÈS AVOIR RÉSUMÉ LES PROPRIÉTÉS ESSENTIELLES AUXQUELLES LE STAPHYLOCOQUE DOIT D'ÊTRE PATHOGÈNE,

3. NOUS REPRENDRONS LES PRINCIPAUX POINTS FIXÉS PAR NOS ÉTUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES, ET NOUS LEUR DONNERONS LES CONCLUSIONS QUI, SELON NOUS, S'IMPOSENT.

4. NOUS DÉMONSTRERONS AINSI COMMENT L'IMMUNITÉ ANTISTAPHYLOCOCCIQUE EST À LA FOIS ANTITOXIQUE ET INDIRECTEMENT ANTIMICROBIENNE.

A. -- De quelques opinions émises sur le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique

Depuis la mise en œuvre de la vaccination spécifique par l'anatoxine staphylococcique, le rôle que joue l'antitoxine en ce chapitre de l'immunité a été maintes fois souligné. G. RAMON et ses collaborateurs, en particulier, ont nettement établi toute son importance.

Pourtant différents auteurs ont cru devoir distinguer, à côté de cette antitoxine, d'autres anticorps.

Par exemple, J. FORSSMAN attribue l'immunité antistaphylococcique à une substance encore inconnue du sérum d'origine sans doute « spontanée », comme l'antihémolysine naturelle ; et il rapproche du point de vue immunologique, l'infection charbonneuse et l'infection staphylococcique.

Pour NÉLIS, des « substances protéiques aspécifiques » pourraient, dans certains cas, agir seules.

BRUYNOGHE invoque l'action d'anticorps antimicrobiens

« anti-infectieux » bactériotropines, agglutinines, bactériolysines.

Mais l'existence de tous ces facteurs d'immunité semble aujourd'hui très discutable, et on ne peut faire encore à leur sujet que des hypothèses assez vagues.

R. DEBRÉ, H. BONNET et ST THIEFFRY, bien qu'en reconnaissant le rôle capital joué le plus souvent par l'antistaphylotoxine avouent avoir remarqué à plusieurs reprises un manque de parallélisme entre le taux antitoxique du sérum et le résultat thérapeutique obtenu.

D'un autre point de vue, TZANCK et ses collaborateurs estiment que la vaccination anatoxique agit le plus souvent comme « une médication de choc », comme un agent protéinothérapique ».

Il ne semble pas que cette façon de voir soit justifiée, comme l'ont démontré G. RAMON, A. BOIVIN et leurs collaborateurs en utilisant une anatoxine purifiée par l'acide trichloracétique, qui ne détermine dans l'organisme qu'exceptionnellement des réactions locales et générales, alors que pourtant la guérison clinique survient dès que l'antitoxine, dont cette anatoxine a provoqué la formation, atteint un certain taux dans le sérum sanguin. Pour cette raison, « il paraît inutile d'aller chercher dans d'hypothétiques phénomènes de « choc » ou de « protéinothérapie non spécifique », la base de l'action thérapeutique de l'anatoxine staphylococcique (G. RAMON).

Pour Ch. GERNEZ et Chr. PANNEQUIN, les rares échecs observés au cours de la vaccination anatoxique, malgré l'obtention d'une immunité antitoxique humorale considérable, relèveraient d'une désensibilisation incomplète de l'organisme à l'égard du staphylocoque.

ALLAN W. DOWNIE estime également que les infections chroniques de la peau de nature staphylococcique sont dues, chez les sujets dont le sérum est riche en antitoxine, à des facteurs non influencés par cet anticorps et en particulier à des facteurs d'hypersensibilité.

Selon P.-N. PANTON, enfin, l'infection staphylococcique peut vacciner l'organisme, ou le sensibiliser, ou encore déterminer ces deux processus à la fois..

Un autre problème également soulevé est le suivant : existe-t-il, à côté de l'immunité générale révélée par la présence dans les humeurs de l'antitoxine, *une immunité antistaphylococcique locale* ?

G. RAMON et R. RICHOU estiment qu'elle n'existe qu'en fonction de l'immunité générale.

F. KLOPSTOCK, qui a tenté de vacciner localement le revêtement cutané de lapins à l'aide de staphylocoques vivants, fait, sur ce point, des constatations assez imprécises.

Très récemment enfin, T.-V. SIMITCH et SI. MRCEVITCH ont remarqué que « les cellules de la peau traitées directement par l'anatoxine staphylococcique deviennent très rapidement (dès le deuxième jour) insensibles, c'est-à-dire immunisées contre l'action de la toxine injectée. Cette insensibilité s'étend successivement aux autres parties de la peau et se renforce simultanément à l'endroit même d'immunisation... Chez un certain nombre d'animaux, elle n'est qu'un symptôme d'immunité générale, c'est-à-dire une conséquence de l'apparition de quantités plus ou moins fortes d'antitoxine. Mais dans un nombre moins grand de cas, cette insensibilité peut être aussi une conséquence de changements locaux dans la peau elle-même, et qui, sans aucun doute, n'ont aucun rapport avec l'action de l'antitoxine ». Rappelons à ce sujet qu'antérieurement BRIDRÉ et BARDACH ont démontré qu'il s'agit là d'un *phénomène non spécifique de résistance* de la peau à une quantité très faible de toxine.

Cette résistance s'exerce aussi bien vis-à-vis de la toxine staphylococcique que de la toxine diphtérique.

Telles sont les principales hypothèses récemment émises sur le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique.

Comme nous l'avons chaque fois très brièvement montré, elles ne sont pas toujours confirmées par l'expérience, et elles se montrent souvent incomplètes ou inexactes.

Nous proposons à notre tour de ce problème une autre solution, plus simple et apparemment plus logique, mais avant de l'exposer, et pour la mieux comprendre, rappelons ici, tout d'abord, les propriétés pathogènes essentielles des staphylocoques.

B. -- Propriétés pathogènes des staphylocoques

On admet en général, d'après les données récentes, que le staphylocoque doit son pouvoir pathogène à la fois à sa virulence et à sa toxicité.

C'est un germe *virulent*, c'est à dire très apte à se développer, à se multiplier dans un organisme en y déterminant des lésions multiples, et parfois d'un type différent. Il est également *toxigène*. Jusqu'aux travaux de F.-M. BURNET et de ses successeurs, comme nous l'avons écrit, il fut difficile de prouver qu'il élaborait une exotoxine vraie. Actuellement, l'existence d'un tel poison n'est plus discutable ; seulement aux côtés des staphylocoques très toxigènes, existent des staphylocoques qui le sont beaucoup moins. Un germe très virulent peut être ainsi peu toxigène, et la réciproque, d'ailleurs, est

exacte ; mais *remarquons-le*, ce germe très virulent par sa grande aptitude même à se développer, devient à son tour vraiment toxigène.

Si bien que germes très virulents et très toxigènes, germes peu virulents mais très toxigènes, et germes à l'origine peu toxigènes mais très virulents, ont un mode d'action à peu près semblable. La *toxine staphylococcique* apparaît ainsi comme l'élément pathogène le plus important de la maladie staphylococcique comme elle en est également l'antigène essentiel (cf. travaux de G. RAMON, de H. BONNET, St. THIEFFRY et C. MONTEFIORE, de E. CARLINFANTI). Pour se protéger contre cette propriété prédominante qui est « une » dans ses manifestations, l'organisme doit emprunter également des moyens de défense toujours identiques.

Au cours de ces derniers mois, quelques auteurs : A. PETERSON, Robert CRUICKSHANK et Champ LYONS ont apporté à l'étude du pouvoir pathogène des staphylocoques, des contributions nouvelles. PETERSON a remarqué que ces germes, pour s'opposer à la phagocytose produisent une substance spéciale, dont le pouvoir antigène est thermostable à 70°, alors que celui de l'hémolysine et de la leucocidine est détruit à 56°.

R. CRUICKSHANK distingue à côté de l'hémolysine, une staphylocoagulase.

Champ LYONS, enfin, estime que les staphylocoques virulents résistent aux leucocytes grâce à l'existence chez eux d'une capsule qu'une coloration nouvelle a permis à cet auteur de déceler.

C. -- Réactions tissulaires de l'organisme aux propriétés pathogènes du staphylocoque chez l'animal normal et chez l'animal immunisé

De tels renseignements ne changent pas les données du problème, telles que nous les avons exposées plus haut ; et, puisque nous connaissons les propriétés essentielles qui rendent pathogènes les staphylocoques, cherchons les modes de défenses correspondants de l'organisme : il nous suffira de comparer les divers types de lésions décrits au cours de nos recherches antérieures chez les animaux immunisés et neufs.

Après injections intradermiques DE STAPHYLOCOQUES TRÈS TOXIGÈNES à des lapins, nous avons fixé les points suivants :

— La réaction inflammatoire se manifeste dès les premières heures, tant chez les lapins vaccinés que chez les témoins. Quatre heures après l'injection, apparaît au point où celle-ci fut pratiquée, une *tuméfaction un peu plus marquée chez le lapin immunisé*. Au bout de huit heures existe localement chez les deux animaux d'expérience, un *nodule inflammatoire qui est nettement plus important chez le lapin vacciné*.

— Après vingt-quatre heures, le lapin immunisé présente au point d'injection, un nodule inflammatoire saillant sur les téguments voisins, gros comme un petit pois, rouge vif, « intense » et très localisé — le lapin témoin montre au même endroit une *plaque nécrotique*, sombre, plissée, et entourée par une zone inflammatoire rouge et diffuse.

Au bout de quatre jours, on voit chez l'animal vacciné, au niveau de la zone injectée, un *nodule inflammatoire* bien limité, en voie de régression déjà, avec un petit abcès central de pus bien lié ; l'animal témoin possède une lésion tout à fait différente ; une *nappe nécrotique* noirâtre, étendue, et bordée par des tissus atones.

— Après onze jours d'évolution, la lésion chez le lapin immunisé n'est plus représentée que par un *très petit nodule*, avec un micro-abcès central, en voie de guérison rapide — chez le lapin neuf, au contraire, la *nappe nécrosée considérable*, est encore en voie d'extension.

Entrons maintenant dans l'intimité de ces processus.

— *Au bout de quinze heures*, l'examen histologique de la lésion nous permet de faire, chez l'animal vacciné, les constatations suivantes : « Sous un épiderme absolument intact, on trouve un tissu conjonctif très dilacéré et *infiltré par de très nombreux polynucléaires*. Les vaisseaux sont enflammés et entourés par des ceintures de leucocytes très bien conservés. Entre les faisceaux musculaires, en excellent état, se glissent des fusées de globules blancs. Les cellules conjonctives ne paraissent pas avoir ici d'activité propre. Les germes sont présents ».

Après une même durée d'évolution, la lésion se caractérise au contraire, chez l'animal témoin, « par un épiderme aminci et décollé de la couche conjonctive sous-jacente, des vaisseaux dilatés mais que n'entourent pas ces couronnes de polynucléaires décrites chez le lapin immunisé, des fibres conjonctives disjointes avec des noyaux déjà peu visibles. Les faisceaux musculaires même sont lésés. Ils sont déchiquetés, et parfois il est difficile de distinguer leur fibrilles. Dans les espaces interfasciculaires, *l'infiltration cellulaire est très peu marquée*. Les staphylocoques sont présents ».

— *Quatre-vingts heures après l'injection*, nous voyons chez l'animal vacciné, une lésion localisée dont voici les principaux caractères : « épiderme et muscles en parfait état. Autour d'un petit abcès qui occupe le centre de la coupe, prolifération extrêmement marquée du *tissu conjonctif de néo-formation* (éléments de différents âges) : véritable coque. Histocytes nombreux. En dehors de l'abcès, faisceaux conjonctifs légèrement infiltrés par des polynucléaires non altérés. On constate l'apparition de *néo-vaisseaux* ».

Chez l'animal neuf, nous avons fait de la lésion, au même stade, cette description : « l'épiderme sous-jacent est une

masse mortifiée, sans noyaux, avec, par place, des vestiges de follicules pileux. Un *abcès en nappe* (polynucléaires plus ou moins altérés) forme la limite inférieure de la *nécrose*. Sur la face profonde de cet abcès, une barrière conjonctive est en voie de formation. De nombreux polynucléaires infiltrant ce tissu nouvellement formé — quelques histiocytes — muscles atteints de dégénérescence ».

Il existe donc entre les lésions de lapins immunisés et de lapins neufs, des différences considérables. Nous venons de les décrire après les injections intradermiques de staphylocoques toxigènes. Elles sont identiques lorsque ces injections sont sous-cutanées. Elles sont encore semblables lorsque l'animal dont on se sert est, non plus le lapin, mais le cobaye.

Elles se retrouvent même si nous utilisons dans de nouvelles expériences des *staphylocoques peu toxigènes*. Les animaux vaccinés qui reçoivent ces germes dans ou sous la peau font un *abcès moins important* et beaucoup mieux limité que les lapins neufs après les mêmes épreuves.

A ces différences constatées, quelle peut être l'explication ?

Interprétation des faits

La présence ou l'absence, dans leur sérum, d'*antitoxine staphylococcique*, constitue entre tous ces animaux la seule différence : on ne trouve cette antitoxine que chez les *lapins et les cobayes vaccinés* par l'anatoxine correspondante. Or, nous assistons chez ceux-ci, au cours des premières heures qui suivent l'injection d'épreuve, à des réactions tissulaires bien spéciales et tout à fait différentes de celles que l'on constate chez les animaux dont le sang ne renferme pas d'antitoxine. C'est d'abord au point d'inoculation, chez les

Après une évolution de *quinze heures* : aspect histologique d'une lésion intracutanée déterminée, chez un lapin *immunisé*, par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : l'intégrité de la couche épidermique, la dilatation et l'*infiltration du tissu conjonctif* (polynucléaires), la dilatation des vaisseaux et l'excellent état des faisceaux musculaires.



lapins immunisés un afflux considérable de polynucléaires (1).

Ces cellules entourent les microbes et les phagocytent ; phénomènes rapides et qui ne se révèlent que par un processus inflammatoire très localisé, et comme « en dehors de l'organisme ». Mais cette phagocytose peut être rapide et efficace seulement parce que l'*antitoxine staphylococcique* qui se trouve dans les humeurs, neutralise, à mesure qu'elle apparaît, la toxine élaborée par les germes.

Les staphylocoques, dès lors, même s'ils sont virulents, parce qu'ils sont privés de cette toxicité à laquelle ils doivent surtout d'être pathogènes, deviennent aisément absorbables par des polynucléaires nombreux et en bon état.

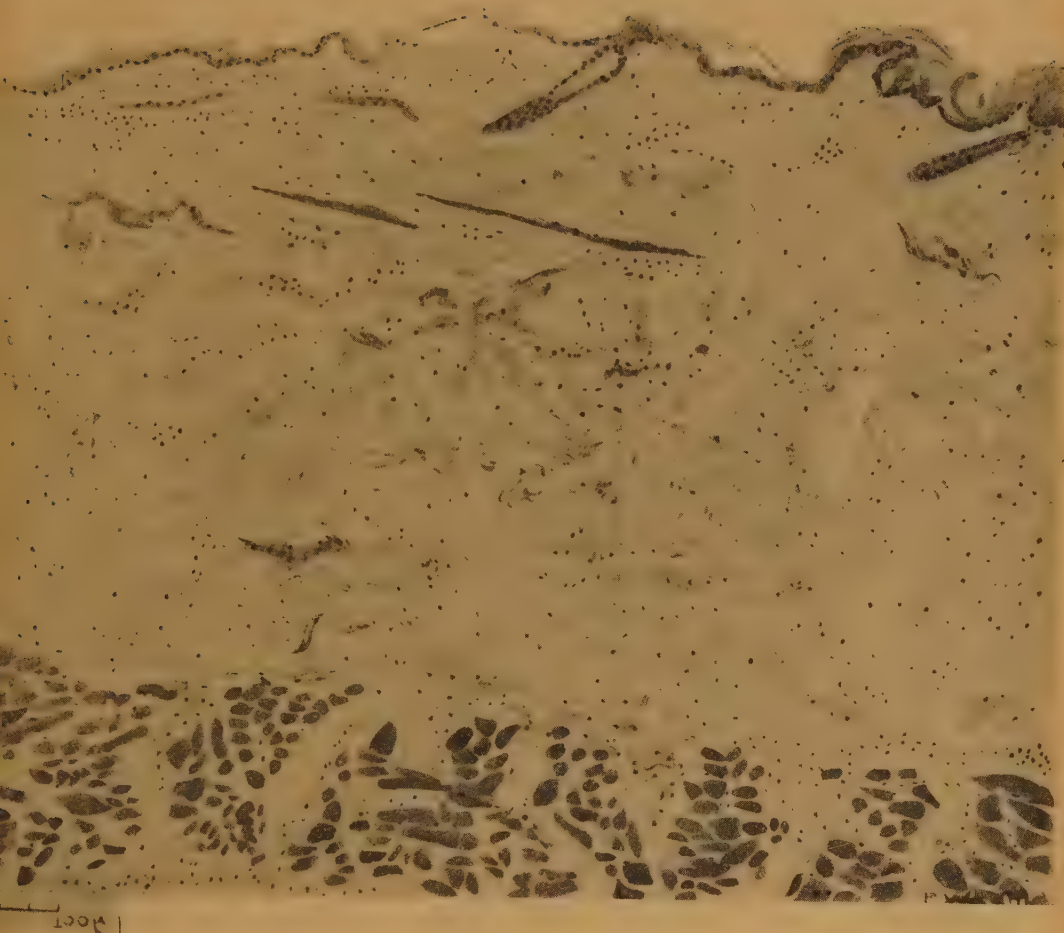
Ainsi se constitue cette réaction limitée, remarquablement localisée et dont l'évolution est particulièrement rapide.

L'examen des lésions de l'*animal neuf* nous permet de faire des constatations d'un ordre tout différent, mais qui, elles aussi, vérifient la valeur de notre hypothèse.

Aussitôt après l'inoculation microbienne, l'organisme du lapin ou du cobaye témoin, ébauche une réaction de défense assez nette, et nous trouvons sur les coupes, au cours des premières heures, une infiltration de polynucléaires moins marquée que chez les animaux immunisés, mais cependant indiscutable.

Vers la quinzième heure, cette réaction devient brusquement beaucoup moins importante. Des polynucléaires peu nombreux, disséminés, qui semblent paralysés « à distance », sans doute par la toxine microbienne, ne peuvent arriver à détruire les staphylocoques qui l'élaborent. Bien plus, la virulence de ces germes est encore accrue par les lésions toxiques déterminées *in loco*, les staphylocoques trouvant dans les cel-

(1) A côté des polynucléaires se rencontrent également des *mononucléaires*. C'est un fait qu'il nous faut souligner, car ces éléments, peut-être, jouent un rôle spécifique dans la défense de l'organisme contre la toxine du staphylocoque. Nous nous souvenons, en effet, que cette réaction des cellules mononucléées est considérable chez les animaux immunisés qui reçoivent dans la peau une injection de toxine staphylococcique seule. Cette réaction ne se retrouve pas chez les lapins d'épreuve témoins.



Après une évolution de *quinze heures* : aspect histologique d'une lésion intracutanée déterminée chez un lapin *neuf* par une injection de staphylocoques toxigènes.

Remarquer : l'infiltration cellulaire à peine marquée du tissu ; le début d'atteinte des faisceaux conjonctifs et des fibres musculaires, dont les noyaux ont parfois disparu. De nombreuses cellules épidermiques sont également lésées.

lules en voie de *mortification* un élément favorable à leur végétation.

Ainsi se développent ces plaques nécrotiques considérables, limitées sur leur face profonde par une nappe de leucocytes altérés, ou ces abcès diffus, que nous avons dû maintes fois décrire. Et l'on conçoit que le processus cicatriciel devienne en ces conditions très lent et incomplet.

Il semble logique de tirer de ces faits les déductions suivantes :

1. L'antitoxine spécifique, qu'elle soit d'origine naturelle ⁽¹⁾ ou qu'elle soit le résultat du traitement analoxique, en neutralisant chez l'animal d'expérience, la toxine qu'élaborent les germes injectés, permet de localiser l'inflammation produite et de rendre rapide son évolution.

2. En l'absence de cet anticorps, les défenses cellulaires de l'organisme infecté ne peuvent, à elles seules, annihiler le poison produit par les microbes, d'où la gravité et l'étendue des accidents constatés chez les lapins et les cobayes témoins.

D. -- L'immunité antistaphylococcique est une immunité à la fois antitoxique et antimicrobienne

Nos recherches anatomo-pathologiques nous font en outre distinguer, *in loco dolenti*, comment l'immunité antistaphylococcique peut être à la fois une IMMUNITÉ ANTITOXIQUE PUIS, INDIRECTEMENT, ANTIMICROBIENNE..

(1) On sait, depuis les travaux de G. RAMON et de ses collaborateurs, que cette antitoxine puise son origine dans l'infection spécifique apparente ou occulte.

1. L'organisme oppose en premier lieu au germe pathogène, UNE DÉFENSE HUMORALE sous forme d'antitoxine spécifique.

Il est évident que cette défense sera d'autant plus active que l'antitoxine se trouvera dans le sérum à un taux plus élevé.

Cette assertion est démontrée par toute une série d'études faites chez l'animal et chez l'homme.

Les recherches expérimentales ont été pratiquées surtout chez le lapin par M. DJOURICHITCH. Voici, rapidement résumées, deux de ces expériences.

Des lapins neufs sont vaccinés par trois injections d'anastaphylotoxine. D'autres lapins reçoivent des doses analogues de cette anatoxine (1 cc., 2 cc., 4 cc.), mais on a préalablement associé à celle-ci soit un vaccin antistaphylococcique (vaccin microbien chauffé de l'Institut Pasteur), soit un vaccin antityphoïdique T.A.B. (1 cc., 2 cc., 2 cc.).

Seize jours après la première injection, on dose l'antitoxine staphylococcique dans le sérum de ces animaux et on leur inocule, par voie intraveineuse, en même temps qu'à des lapins neufs témoins, une suspension de staphylocoques virulents. L'auteur obtient alors les résultats suivants : tous les lapins neufs non immunisés succombent, en général, 24 heures après l'injection d'épreuve. En revanche, les lapins qui ont reçu l'anastaphylotoxine seule ou additionnée de vaccin antistaphylococcique microbien ou de T.A.B., alors qu'on note dans leur sérum un titre élevé d'antitoxine, résistent beaucoup mieux, et cinquante pour cent d'entre eux vivent encore et sont bien portants un mois après l'injection.

Il n'apparaît pas que l'addition de vaccin antistaphylococcique ou antityphoïdique augmente l'immunité, et par conséquent la résistance des animaux au staphylocoque. Dans une expérience corollaire, des lapins qui ont été vaccinés par le vaccin antistaphylococcique seul meurent d'une façon semblable à celle des lapins neufs.

Comme nous venons de le voir, un certain nombre d'animaux immunisés ont survécu aux épreuves précédentes.

Après un temps variable, ils sont repris et leur sérum une fois examiné du point de vue de la teneur antitoxique spécifique, ils sont soumis à l'inoculation intraveineuse d'une dose de staphylocoques sûrement mortelle.

Les résultats obtenus sont de deux ordres :

a) Le titre antitoxique du sérum des lapins est nettement plus faible lors de ce dernier titrage qu'au cours des expériences précédentes.

b) Et, coïncidant avec cette baisse de la teneur en antitoxine staphylococcique, la mortalité de ces lapins est nettement plus élevée. Les mêmes animaux, qui avaient résisté aux premières injections d'épreuve, succombent cette fois-ci.

« Ainsi apparaît-il nettement que la résistance des animaux immunisés par l'anatoxine est, d'une part, en rapport avec la sévérité de l'épreuve, ce qui ne saurait surprendre, et d'autre part, en relation avec la valeur de l'immunité mesurée par la teneur en antitoxine du sérum des animaux. Cette relation ressort davantage encore de la comparaison des résultats exposés ci-dessus avec ceux obtenus par divers auteurs : GENGOU, TRAVASSOS, NÉLIS. Par exemple, d'après NÉLIS, sur sept lapins vaccinés soit avec la toxine, soit avec l'anatoxine, un seul survit à l'injection virulente ; c'est précisément celui qui présente une très bonne immunité ; les autres, dont le pouvoir antitoxique du sérum est bien inférieur en moyenne à celui des animaux utilisés dans l'expérience précédente, succombent en un temps qui varie avec le degré de leur immunité.

« L'antitoxine dont l'anatoxine a provoqué l'apparition et le développement agit *préventivement* pour empêcher la constitution de foyers par les staphylocoques lancés dans la circulation par l'injection d'épreuve, et qui tendent à se fixer dans les tissus et les viscères ». (G. RAMON, M. DJOURICHITCH et R. RICHOU).

Nous avons constaté les mêmes faits au cours de nos expériences chez le lapin, après injection intraveineuse de staphylocoques virulents. Les animaux neufs ont succombé rapi-

dement et nos examens histologiques ont révélé, chez eux, de très importantes lésions.

Rappelons enfin que lorsque nous avons introduit dans la peau des animaux d'épreuve une dilution de toxine seule, les lapins immunisés présentèrent localement une réaction insignifiante, alors que chez les témoins la même injection déterminait l'apparition d'une nécrose considérable. L'antitoxine humorale du lapin vacciné avait neutralisé complètement la toxine injectée.

En clinique humaine, l'étude de l'antitoxine staphylococcique a été faite chez des malades soumis à un traitement anatoxique.

En général, à mesure que cet anticorps devient plus élevé dans le sérum sanguin, sous l'effet de la vaccination, les manifestations pathologiques dues au staphylocoque tendent à disparaître (G. RAMON, A. BOCAGE, P. MERCIER, M. DEFRANCE, R. RICHOU).

La production de l'antitoxine est favorisée chez certains malades porteurs d'affections staphylococciques par le degré plus ou moins limité d'immunité spécifique qu'ils possèdent déjà. Chez de tels sujets, « les injections d'anatoxine font alors l'office d'injections de rappel » (G. RAMON). Son élaboration est au contraire rendue malaisée sur certains terrains : diabétique surtout.

II. L'immunité antistaphylococcique est également une IMMUNITÉ ANTIMICROBIENNE.

Plusieurs auteurs, en particulier BURNET, GENGOU, NÉLIS, ont apporté en faveur de cette action sur le germe même des arguments d'ordre expérimental. Nous en avons parlé dans un autre chapitre.

D'après nos recherches personnelles, il apparaît que les défenses cellulaires de l'organisme peuvent exercer au maximum leur propriété de *phagocytose*, lorsque, dans les tissus, l'antitoxine staphylococcique a neutralisé complètement la toxine correspondante.

Il est possible que les injections d'anatoxine renforcent ces défenses naturelles, mais c'est un point qui reste encore à préciser. Elles agissent avant tout en provoquant l'apparition de l'antitoxine ; cet anticorps permet aux phagocytes de lutter victorieusement contre des saphylocoques seulement virulents, alors que leur action serait beaucoup moins efficace et plus lente devant ces mêmes germes à la fois virulents et toxigènes.

Telle est la conclusion fondamentale de nos recherches histologiques chez l'animal.

On peut nous objecter que chez l'homme, le processus peut être différent, attendu qu'il doit exister des différences de nature entre un furoncle, par exemple, et l'abcès que nous déterminons chez le lapin et le cobaye.

A notre avis, cette objection n'a pas une grande valeur. En effet, reportons-nous à cette description du furoncle, telle que l'ont faite Roussy et ses collaborateurs : « le furoncle est l'inflammation nécrosante d'un follicule pilo-sébacé déterminé dans la majorité des cas par le staphylocoque doré... Les microbes qui ont envahi le follicule y prolifèrent comme dans un milieu de culture... La diffusion de leurs toxines déclenche une réaction inflammatoire violente dans le tissu environnant... Dès lors, le follicule est voué à la nécrose ; envahi à l'intérieur par des staphylocoques, entouré d'un exsudat purulent, il se transforme en une masse nécrotique : le *bourbillon*, dont l'élimination donne issue au pus.

La lésion destructive est due ici à l'agent pathogène, mais le concours de différentes circonstances l'ont rendu possible. Ce sont : a) la nature spéciale du terrain qui a permis aux microbes de végéter à l'abri des leucocytes, et b) la réaction inflammatoire qui a exposé le follicule à des conditions nutritives extrêmement mauvaises, en l'entourant d'une collection purulente. En somme, la réaction inflammatoire a favorisé l'action nécrosante de l'agent pathogène ».

Cette description ne rappelle-t-elle pas presque point par point celles que nous avons faites toujours des lésions qui évoluent chez l'*animal neuf* ?

*
**

Un malade est atteint d'une furonculose rebelle. On le soumet au traitement par l'anatoxine staphylococcique. Il apparaît alors, au niveau de chacune des lésions cutanées, une réaction focale parfois violente, et que l'expérience révèle souvent bienfaisante.

Quelle explication donner à ce phénomène, sinon celle-ci ? L'anatoxine a provoqué dans l'organisme l'élaboration de l'antitoxine spécifique ; celle-ci neutralise la toxine produite *in loco* par les staphylocoques et l'activité des cellules de défense, que le poison ne paralyse plus, devient intense. Ainsi, chez les animaux immunisés, la réaction tissulaire, au point d'injection des germes, au cours des premières heures de son développement, est beaucoup plus importante que chez les animaux témoins.

On peut nous faire remarquer que le sérum des lapins et cobayes d'épreuve recélait, au moment de l'inoculation microbienne, de l'antitoxine staphylococcique en quantité notable, ce qui rend compte de la précocité de la réaction, alors que chez l'homme ces réactions focales apparaissent peu après la première injection du vaccin avant qu'elle ait pu, semble-t-il, entraîner l'apparition de l'anticorps.

Mais nous nous souvenons que beaucoup de malades possèdent dans leurs humeurs un taux d'antitoxine spécifique d'origine naturelle. Insuffisant pour être efficace, ce début d'immunité devient d'une importance capitale en ce point particulier, parce qu'il permet à l'organisme d'élaborer très rapidement, après injection de l'anatoxine, l'antitoxine correspondante.

Ainsi se produisent, en clinique humaine, ces guérisons dont la rapidité parfois surprend.

III. — L'antitoxine staphylococcique joue dans les processus d'immunité contre le staphylocoque le rôle principal, aux défenses cellulaires étant dévolu le rôle secondaire.

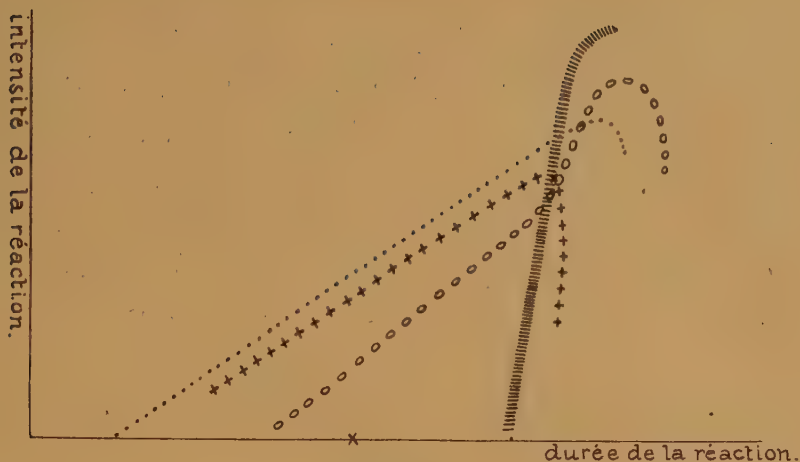
On comprend ainsi que chez des malades dont le sérum reste pauvre en antitoxine (diabétiques, parkinsoniens, sujets atteints de troubles des glandes endocrines), la guérison ne se produise pas. On peut s'étonner en revanche, LORSQUE L'AFFECTION SUBSISTE, MALGRÉ UN TAUX D'ANTITOXINE SÉRIQUE PARFOIS ÉLEVÉ. A ces cas peu nombreux, on peut reconnaître plusieurs causes que G. RAMON a parfaitement exposées.

A) En premier lieu, il est évident qu'il faut plus d'antitoxine pour « éteindre » les lésions déterminées par le staphylocoque au niveau d'un os, que celles qu'il a provoquées dans le derme. Dans l'ostéomyélite, la pénétration de cette antitoxine est difficile, « le tissu osseux se défend mal et les moyens naturels, non spécifiques, dont dispose l'organisme ne parviennent guère jusqu'au foyer où le staphylocoque peut à l'abri végéter et élaborer des substances nocives » (G. RAMON). D'où la longueur de l'affection et les échecs apparents du traitement (1).

B) Même lorsque l'antitoxine est abondante dans les humeurs, si les défenses naturelles de l'organisme sont considérablement amoindries, les lésions ne peuvent guérir, l'antitoxine staphylococcique permet à ces éléments tissulaires d'agir avec force ; elle ne peut pas les suppléer.

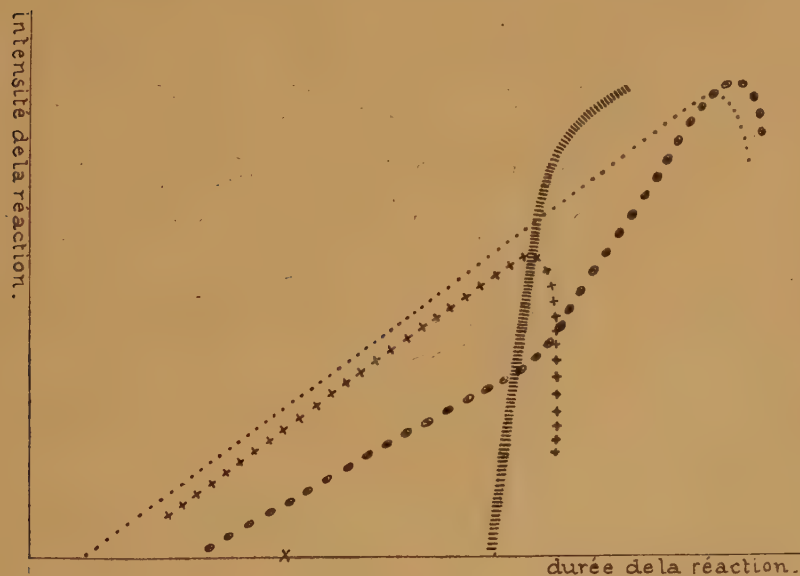
Nous avons tenté de traduire, en trois courbes, différentes modalités de cette association : immunité humorale-immunité cellulaire, telles qu'elles se produisent peut-être dans la réalité.

(1) On sait que chez les porteurs d'ostéomyélite, le taux antitoxique du sérum atteint des chiffres importants.



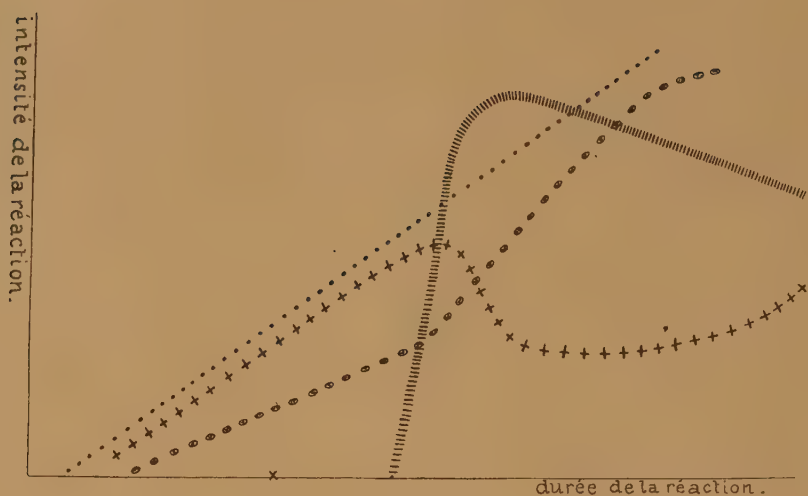
COURBE I

- Développement des corps staphylococciques.
- ++++ Toxine élaborée par ces germes, brusquement neutralisée par l'antitoxine — — — qui apparaît après la vaccination anatoxique +.
- oooooo Défense cellulaire *normale*, dont l'action est rendue infiniment plus rapide lors de la neutralisation de la staphylotoxine.



COURBE II

- Développement des corps staphylococciques.
- ++++ Toxine élaborée par ces germes, brusquement neutralisée par l'antitoxine — — — qui apparaît après la vaccination anatoxique +.
- oooooo Défense cellulaire *déficiente* au début, puis rendue *efficace* lors de la neutralisation de la staphylotoxine.



COURBE III

- Développement des corps staphylococciques.
- +++ Toxine élaborée par ces germes, neutralisée par l'antitoxine spécifique — — — puis produite à nouveau par les staphylocoques que les phagocytes n'ont pu détruire.
- oooooo Défense cellulaire au début *très déficiente*. L'antitoxine qui apparaît après l'injection d'anatoxine lui permet de devenir un instant *plus active*, mais l'action des phagocytes, lorsque le titre antitoxique diminue, redevient *insuffisante*.
Il faut multiplier les injections du vaccin.

C) « Enfin, s'il n'y a pas « une » maladie, mais des malades, il n'y a pas non plus « une » immunité, mais des sujets dont le degré d'immunité, et de ce fait, les modalités de résistance à l'égard des multiples manifestations pathogènes d'un germe qui agit lui-même sur des terrains très dissemblables, peuvent varier à l'infini.

« Et si l'on ajoute à cela que chez le même individu, l'immunité antitoxique une fois acquise ne demeure pas stable, qu'après avoir eu un maximum, elle diminue plus ou moins rapidement, on se rend bien compte dans ces conditions de la possibilité de retour aux manifestations infectieuses d'un germe dont le malade guéri en apparence peut rester longtemps porteur » (G. RAMON).

Ainsi ces cas particuliers reçoivent une explication plausible et sans doute vraie. Ils n'infirmement en aucune façon le mode d'action de l'immunité antistaphylococcique tel que nous l'avons conçu.

Rôle capital de l'antitoxine d'une part, rôle moins spécifique mais également indispensable des défenses cellulaires, tissulaires de l'autre, comme le pensaient dès 1935 G RAMON et ses collaborateurs

Nous apportons aujourd'hui une confirmation de l'hypothèse de ces auteurs, et nous pouvons résumer, en nous basant exactement sur nos observations histologiques, le mécanisme de l'immunité auquel nous avons consacré ce travail, en ces deux conclusions.

a) LA TOXINE ÉLABORÉE PAR LES STAPHYLOCOQUES EST IMMÉDIATEMENT NEUTRALISÉE « SUR PLACE » PAR L'ANTITOXINE QUI CIRCULE DANS LES HUMEURS.

b) LES PHAGOCYTES DE L'ORGANISME INFECTÉ ÉLIMINENT DANS UN SECOND TEMPS DES GERMES DONT L'EFFET TOXIQUE EST AMOINDRI OU ABOLI PAR L'ANTITOXINE ET QUI SONT AINSI DEVENUS BEAUCOUP PLUS VULNÉRABLES.

CONCLUSIONS

I. — L'immunité antistaphylococcique apparaît d'abord, dans l'histoire des idées sur cette question, comme une immunité humorale due à des anticorps, puis comme une immunité cellulaire, et plus spécialement antimicrobienne.

A ces conceptions différentes correspondent des modes de traitement biologique divers : sérothérapie, puis vaccins microbiens établis d'après la méthode de WRIGHT.

II. — Les travaux initiaux de F. M. BURNET et ceux de nombreux autres auteurs ont mis en évidence, depuis 1929, une antitoxine staphylococcique véritable. Cette antitoxine, qui est « une » dans ses manifestations, se montre capable à la fois d'empêcher le pouvoir léthal et de neutraliser les actions hémolytique et dermatotoxique de la toxine correspondante.

On tend aujourd'hui à considérer à nouveau l'immunité d'un organisme vis-à-vis du staphylocoque comme plus particulièrement antitoxique, et la mise en œuvre d'une vaccination spécifique par l'anastaphylotoxine, apporte en ce chapitre de l'immunologie des renseignements nouveaux, nombreux et variés.

III. — Il existe une immunité antistaphylococcique d'origine naturelle, ou spontanément acquise, révélée par la présence dans le sérum sanguin de l'antitoxine spécifique. Par la recherche et le dosage de cet anticorps, on a pu démontrer son existence, chez l'homme et chez l'animal bien portants ou atteints d'affections dues au staphylocoque.

Cette immunité est due, comme l'ont montré expérimentalement G. RAMON et ses élèves, à des infections staphylococciques apparentes ou occultes.

IV. — L'immunité artificielle contre le staphylocoque, qui se manifeste par la présence d'antitoxine, peut être obtenue grâce aux injections d'anatoxine staphylococcique.

Tant au laboratoire qu'en clinique humaine, lorsque l'anti-staphylotoxine atteint dans l'organisme un certain taux, les lésions morbides tendent à disparaître. Cette coïncidence démontre qu'en ce domaine, l'immunité est en premier lieu antitoxique.

Le but de nos recherches a été d'établir comment elle pouvait être en même temps antimicrobienne.

V. — Nous avons choisi comme animaux d'épreuve des lapins et des cobayes, les uns étant vaccinés par l'anatoxine spécifique, les autres servant de témoins neufs.

Nous avons déterminé chez eux, d'une part des lésions locales cutanées à l'aide d'injections de souches microbiennes dont le pouvoir pathogène était préalablement étudié et, d'autre part, des lésions générales, au moyen d'inoculations intraveineuses de staphylocoques virulents.

D'un point de vue histopathologique, nous avons suivi les étapes de l'évolution de ces différentes lésions. Ainsi, nous fut-il possible de fixer les points suivants :

VI. — Après injections intradermiques et sous-cutanées de staphylocoques très toxigènes, les *lapins vaccinés* font au niveau des zones traumatisées un nodule inflammatoire « intense » et limité, dont l'évolution est rapide. Histologiquement se produit, *in loco*, dès les premières heures, un *afflux considérable de polynucléaires*. Ceux-ci entourent les microbes et les phagocytent ; le processus est rapide et se révèle seulement par une lésion superficielle comme « en dehors de l'organisme ».

Chez les animaux qui ne sont pas immunisés, en revanche, des injections semblables entraînent l'apparition d'une

nécrose considérable, encore en voie d'extension au bout de onze jours. *On ne retrouve pas ici l'afflux leucocytaire décrit chez les lapins vaccinés.*

VII. — Nous avons pu faire chez les cobayes, au cours des mêmes expériences, des constatations d'un ordre identique.

VIII. — Les animaux vaccinés qui reçoivent des staphylocoques peu toxigènes dans, ou sous la peau, font un abcès moins important et beaucoup mieux limité que les lapins neufs, après les mêmes épreuves. Cette lésion est plus petite parce qu'il existe, comme le montre l'examen histologique, une défense organique plus rapide, meilleure et mieux ordonnée.

IX. — Après une injection de toxine staphylococcique diluée, les lésions qui évoluent chez les lapins immunisés, dont le sérum est riche en antitoxine, sont insignifiantes. Elles sont au contraire très graves (nécroses considérables) chez les animaux témoins qui recèlent dans leurs humeurs une quantité minime de cet anticorps.

X. — Après une inoculation intraveineuse de staphylocoques virulents, les lapins vaccinés ne meurent pas, alors que tous les témoins succombent. Il existe seulement chez ceux-ci d'importantes lésions viscérales.

XI. — Toutes les recherches expérimentales faites à l'aide de vaccins microbiens et du sérum antistaphylococcique éta-

blissent nettement, elles aussi, le très grand pouvoir protecteur de l'antitoxine spécifique.

XII. — La présence ou l'absence de l'antitoxine dans le sérum constitue le seul facteur qui différencie l'animal immunisé de l'animal neuf.

On peut donc, d'après tout ce qui précède, fournir, en ce qui concerne le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique, l'explication suivante :

DANS L'ORGANISME VACCINE

a) LA TOXINE ÉLABORÉE PAR LE STAPHYLOCOQUE EST IMMÉDIATEMENT NEUTRALISÉE PAR L'ANTITOXINE CORRESPONDANTE, ARTIFICIELLEMENT OU NATURELLEMENT ACQUISE, QUI CIRCULE DANS LES HUMEURS.

b) LES DÉFENSES TISSULAIRES NATURELLES DE L'ORGANISME INFECTÉ ÉLIMINENT DANS UN SECOND TEMPS LES GERMES DONT LES PROPRIÉTÉS TOXIQUES SONT ANNIHILÉES PAR L'ANTITOXINE ET QUI SONT AINSI DEVENUS BEAUCOUP PLUS VULNÉRABLES.

<i>Vu :</i>	<i>Vu :</i>
LE DOYEN,	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
TIFFENEAU.	FIESSINGER.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous avons eu le dessein, en terminant notre thèse, d'établir une liste aussi complète que possible des publications se rapportant aux travaux qui concernent le staphylocoque, son action pathogène et l'immunité antistaphylococcique.

C'est là un travail difficile et qui reste toujours imparfait.

Nous souhaitons toutefois que, malgré ses lacunes, cette bibliographie puisse rendre quelques services.

- ADLER (H.) et REIMANN (F.). — Beitrag zur Funktionsprüfung des R. E. A. *Ztschr. f. ges. exper. Med.* 1925, t. 47, p. 617.
- AFREMOW (M. L.) et PILOT (I.). — Skin tests with filtrates and vaccines of staphylococcus aureus. *Journ. inf. Diseas.* 1929, t. 45, p. 167-171.
- AJO (C.). — Sur la valeur de la réaction de déviation du complément pour l'étude des anticorps staphylococciques et des anticorps normaux en général. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1936, t. 122, n° 18, p. 276.
- ALECHINSKY (A.). — Sur la production de la réaction de Shwartzman à l'aide de filtrat staphylococcique. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1936, t. 123, p. 148.
- ANTONIOLI (B.). — S. R. E. e immunità tissulare. *Giorn. Batt. e Imm.* 1931, t. 7, p. 86.
- ASCHOFF (L.). — Über Entzündungsbegriffe und Entzündungstheorien. *Münch. Med. Wochschr.*, 5 mai 1922, t. 69, n° 6, p. 655-661.
- « *Lectures on Pathology* », Paul B. Hoeber, New-York, 1924.
- Das reticulo-endotheliale System. *Ergebn. d. inn. Medizin und Kinderheil.* 1924, t. 26, p. 1.
- AUSTONI (Benedetto) et COGGI (Giampaolo). — Sulla resistenza del tessuto di granulazione all'infezione, nota III ; Tessuto di granulazione e infezione stafilococcica. *Boll. Ist. Sieroterap. Milan*, 1937, t. 16, fasc. 6, p. 327.
- AZZI (A.). — Sul valore specifico dell'azione immunizante del vaccino antistafilococcico alla Wright e della stomosina corrispondente. *Arch. Ist. biochem. ital.* 1931, t. 3, p. 11-28.
- BABES (A.). — L'origine des monocytes et leurs rapports avec le S. R. E. *C. R. de la Soc. de Biol.* 1929, t. 100, p. 911-913.
- BACHER (St.). — Der natürliche Antitoxintiter als Indikator für die Aussichten der künstlichen Immunisierung. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1928, t. 55, p. 185-191.
- BACHMAN. — Le système réticulo-endothélial dans l'immunité. *Prensa Méd. Argentina* 1935, t. 22, suppl. 11 et 12.
- BACHMANN (A.). — Sobre la presencia de substancias específicas en los leucocitos en la inmunidad anti-infecciosa. *Revista Universidad Nac. Cordoba*, sept. 1919, 6° année, p. 37-79.

- Présence de substances spécifiques dans les leucocytes des animaux immunisés. *C. R. de la Soc. de Biol.*, octobre 1919, t. 82, p. 1031-1033.
- BAIL (O.) et WEIL (Ed.). — Kurze Mitteilung betreffend die Aggressivität der Staphylokokken. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1^{er} mars 1906, t. 19, p. 235.
- Über die Beziehungen von Kaninchenleukozyten zum Staphylokokkengift. *Wien. Klin. Wochschr.*, 5 juillet 1906, t. 19, p. 389.
- BALDUINI. — Fonzione del Sistema histiocitario ; Studio sperimentale. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1935, t. 15, p. 887-900.
- BALSAMELLI (F.). — Action des toxines staphylococciques et dysentériques (Shiga) et des staphylocoques vivants inoculés après leur enrobage dans la lanoline ou dans un mélange de cholestérine et d'huile d'olives. *Bollet. Soc. Intern. microb. Sez Ital.* 1935, t. 7, p. 203 et 283.
- BASENGHI (F.). — Sul destino degli stafilococchi e streptococchi piogeni nei cadaveri e nel pus. *Ann. d'Igiene*, nov. 1923, 33^e année, p. 784-87.
- BASS (F.). — Über den Mechanismus der Immunität gegen Streptokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1924, t. 43, p. 269.
- BASS, SOUPAULT et BROUET. — Des pansements antimicrobiens dans la pratique humaine. *Presse Médicale*, 16-1-1924, 33^e année, p. 48-51.
- BASSET (J.). — *Essai sur l'immunité*. Vigot frères, éditeurs, 1936.
- BASKIN (M. M.). — Die Bedeutung des R. E. Apparates bei Infektions-Krankheiten. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1929, t. 61, p. 499.
- BARBER (H. W.). — Staphylococcal infections of the skin. *Guy's Hosp. Rep.*, 1930, t. 80, p. 152-168.
- BARBIER (M.). — Observations de staphylococcies dans les familles. *Arch. Méd. enfants*, nov. 1926, t. 29, p. 650-654.
- BARBIERI (D.). — Studi sperimentali sul sistema reticolo-endotheliale per mosso di un Sale di torio. Il comportamento delle attività immunitarie. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1933, t. 10, p. 586.
- BEDARIDA (N.). — Equilibro delle difese immunitarie. Reazioni difensive dell'organismo nell'infezione mista da stafilococco piogeno e da batterio piocianeo. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1930, n° 7, p. 951.
- BENASSI. — Sull'importanza degli organi ematopoietici e dell'apparato reticulo-endotheliale nella produzione dei sostanze immuni. *Arch. Pathol. e cl. Med.*, 1926, t. 5, p. 145.
- BENEDEK. — Über die artspezifische Behandlung progredienter Staphylomykosen. *Klin. Wochschr.*, 1926, n° 31.

- Untersuchungen über die Wirkungs-dynamik des normalen Pferdeserums als Antistaphylo-lysin in klinischer, bakterio-logischer und histologischer Beziehung. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1926, t. 47, p. 97-110.
- BERGEL (S.). — Biologie der Entzündung. *Klin. Wochschr.*, 27 août 1925, t. 4, p. 1673-77.
- BERTINI (G.). — Ricerche sperimentali intorno all'azione dei fil-trati di stafilococco sull'immunità peritoneale. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1930, t. 5, p. 1784.
- BESREDKA (A.). — Etude sur l'immunité locale. Staphylocoques, cuti-vaccination et cuti-immunité. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 mai 1923, t. 88, p. 1273-74.
- Le pansement antistaphylococcique, *ibid.*, 8 juin 1923, t. 89, p. 7-8.
- Quelques considérations sur le mécanisme de l'immunité locale, *ibid.*, 8-12-1923, t. 89, p. 1152-1156.
- De l'immunité locale, *Bull. Inst. Pasteur*, 31 mars 1924, t. 22, p. 217-225, *ibid.*, 15 avril 1924, p. 265-76.
- Pansements spécifiques. Etude sur l'immunité locale. *Ann. Inst. Pasteur*, juillet 1924, t. 38, p. 565-80.
- L'immunisation locale et ses applications pratiques. *Presse Méd.*, 27 octobre 1926, 34^e année, p. 1345-50.
- *Les immunités locales*. Masson, éditeur, 1937.
- BIANCHINI (O.). — Lesioni sperimentali da tossine tifiche e da tossina staphylococciche. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. 16, p. 580.
- BIELING (R.). — Die Bedeutung der Milz für die Wirkung der Antigène im Körper. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1923, t. 38, p. 193.
- Erzeugung der Antikörper. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, par Kolle-Kraus Uhlenhuth, t. 2, p. 133.
- Retikulo-endothel und Immunität. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1929, t. 110, p. 195.
- BIELING (R.) et GOTTSCHALK (A.). — Die Verteilung der Toxine im Körper. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1923, t. 99, p. 125.
- Bindung, Ausscheidung und Vernichtung von Toxinen im Körper, *ibid.*, 1923, t. 99, p. 142.
- BIELING (R.), GOTTSCHALK (A.) et ISAAC (S.). — Experimentelle Untersuchungen über intravitale Hämolyse. *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1921, t. 25, p. 1.
- Verlauf der intravitale Hämolyse nach Milz-exstirpation. *ibid.*, 1922, t. 26, p. 251.
- BIELING (R.) et ISAAC (S.). — Der Mechanismus der Ausscheidung artfremder und vergifteter arteigener Blutkörperchen, *ibid.*, 1922, t. 28, n° 154.

- Die Bedeutung des Retikuloendothels, *ibid.*, 1922, t. 28, p. 180.
- Begleiterscheinungen der intravitalen Hämolyse, *ibid.*, 1923, t. 35, p. 181.
- BIGGER (J. W.). — The staphylococci pathogenic for man. *British med. Journ.*, 30 octobre 1937, p. 837.
- BIRCH-HIRSCHFELD. — Über die Wirksamkeit der Extracte von auf Zellophanagar gezüchteten Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1934, t. 81, p. 260.
- BLAIR (J. E.). — Rational of toxoid therapy in staphylococcal infections with reference to serologic grouping of staphylococci. *Second internat. congress f. Microbiol., London*, 1936 (Abstracts of communications, p. 300).
- BLAIR (J. E.) et HALLMAN (F. A.). — Staphylococcal antihemolysin in osteomyelitis and other staphylococcal infections. *Proceed. Exp. Biol. a. Med.*, 1935, t. 33, p. 382.
- BLAIR (H.) et HALLMAN (F. A.). — Staphylococcal antihemolysin in chronic osteomyelitis. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1936, t. 34, p. 637.
- BOCAGE (A.) et DELAUNAY (A.). — L'anatoxine staphylococcique, *Gazette Méd. de Nantes*, mars 1937, n° 3, p. 107.
- BOCAGE (A.) et MERCIER (P.). — L'intra-dermo réaction à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1936, t. 121, n° 10, p. 137.
- L'intra-dermo réaction à la toxine staphylococcique chez l'homme. *Bull. soc. franç. dermat. et syph.*, 1936, n° 8, p. 1576.
- BOGENDOERFER. — Über Fragen des Zusammenganges von Immunität mit Nervensystem, retikulo-endothelialelem und endokrinen System. *Immun. Allergie und Inf. Krankh.*, 1932, t. 3, p. 133.
- BOHL (K.). — Die Klassifikation der Entzündlichenprozesse. *Virchow's Arch. d. Path. Anat.*, 1930, t. 274, p. 642.
- BOHME (W.). — Über Wandlungen in der Immunitätswissenschaft und ihre Rückwirkung auf praktische Ziele der Epidemiologie und prophylaxie. *Wien. Klin. Wochschr.*, 11 fév. 1926, t. 39, p. 177-180, 25 fév. 1926, p. 246-247, 4 mars 1926, p. 273-275.
- BOING (M.). — Über Immunität. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1919, t. 88, p. 288-303.
- BONNET (H.) et NÉLIS (P.). — Action de la toxine staphylococcique injectée dans le canal rachidien chez le lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1934, t. 117, p. 866.

- BONNET (H.), THIEFFRY (St.) et MONTEFIORE (C.). — Réaction de fixation du complément dans les infections staphylococciques, *ibid.*, 1935, t. 120, n° 39, p. 1058.
- Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin, *ibid.*, 1936, t. 122, p. 1004.
- Antitoxine d'origine naturelle chez la souris, *ibid.*, 1936, t. 123, p. 78.
- BONNET (H.), THIEFFRY (St.) et SABETAY (C.). — Réaction intradermique à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1937, t. 124, p. 240.
- BORDET (J.). — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1920.
- Les aspects actuels du problème de l'immunité. *Bruxelles Méd.*, 20 octobre 1927, 7^e année, p. 1551-57.
- BOROK (M. R.) et PICK (M. M.). — Zur Frage der gegenseitigen Beziehungen zwischen der allgemeinen und der örtlichen Immunität. *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, 1926, t. 63, p. 123-127.
- BORRA (E.). — Réactions immunitaires à la suite d'infections expérimentales par des staphylocoques chez des cobayes tuberculeux. *Boll. Soc. intern. di microbiol.*, 1931, t. 3, n° 705.
- BORST. — Entzündung. *Münch. med. Wochschr.*, 1932, n° 7, p. 253, et n° 8, p. 298.
- BOUFFARD. — Injection des couleurs de benzidine aux animaux normaux. Etude expérimentale et histologique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1906, t. 20, p. 539.
- BOVIER (M.). — Réflexions sur le staphylocoque. A propos d'une septicémie à staphylocoques suivie depuis 9 ans. *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurg. de Paris*, 1936, t. 28, p. 557.
- BRATIANU (S.) et LLOMBART (A.). — Recherches sur l'histophysiologie du S. R. E. Méthodes de recherches. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929, t. 101, p. 135.
- Limites du S. R. E. Systèmes locaux, système général; *ibid.*, 1929, t. 101, p. 138.
- Fonction colloïdo-pexique et fonction colloïdo-stabilisation du S. R. E., *ibid.*, 1929, t. 101, p. 299.
- Blocage physiologique du S. R. E., *ibid.*, 1929, t. 101, p. 332.
- Nouvelles recherches sur l'histophysiologie du S. R. E. *Ann. anat. pathol.*, 1930, n° 1, p. 69.
- BRAUN (H.). — Referat der Rosenburgschen Arbeit. Bedeutung der Antistaphylolysinreaktion. *Klin. Wochschr.*, 1922, p. 2538.

- BRETON (M.) et GRYSEZ (V.). — Réactions de défense et d'immunité provoquées par des injections intradermiques de microbes vivants ou tués par la chaleur. *C. R. Acad. des Sciences*, 15 mai 1922, t. 174, p. 1306-1308.
- BRICKER (F.) et TSCHARNY (A.). — Zur Lehre von der Entzündung. *Krankheitsforschung*, juin 1927, t. 4, p. 397-409.
- BRUTSAERT (P.). — Contribution à l'étude de l'antigène du staphylocoque. *Arch. internat. pharmacodyn. et théér.*, 1923, t. 28, p. 235-242.
- BRUYNOGHE (R.). — Rapport sur le travail manuscrit présenté par M. NÉLIS, sous le titre de « contribution à l'étude de l'anastaphylotoxine ; résultats pratiques et mécanisme d'action de l'anastaphylotoxine ». *Bull. Acad. Roy. de Méd.*, 1937, t. 11, p. 54.
- BRYCE (L. M.) et BURNET (F. M.). — Natural immunity to staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1932, t. 35, p. 183.
- BUTTLE (G. A. H.). — Attempt to locate the site of antibody production. *Brit. Journ. exp. Path.*, 1934, t. 15, p. 64.
- BUCHMAN (J.). — The use of staphylococcus toxoid in the treatment of chronic osteomyelitis. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 3 avril 1937, t. 108, p. 1157.
- BURKY (E.). — The production of staphylococci antibodies in human Subjects by the injection of staphylococcus toxin. *Journ. of Bact.*, 1937, t. 33, p. 48.
- BURNET (F. M.). — The exotoxin of staphylococcus pyogenes aureus. *Journ. Path. Bact.* 1929, t. 32, p. 717.
- The production of staphylococcal toxin. *Ibid*, 1930, t. 33, p. 1.
- BURNET (F.), KELLAWAY (C.) et WILLIAMS (E.). — Cellular Immunity and Antibody in the Tissue Spaces. *Journ., Path. Bact.*, 1932, t. 35, p. 199.
- BUSCHE. — Biologische Leukocytenkerven bei Infektionskrankheiten. *Med. Welt.*, 1935, n° 45, p. 1620.
- BYKOWA (O.). — Über die Veränderungen der blutbildenden Organe unter der Einwirkung einiger Bakterien und Toxine (experimentelle Untersuchungen). *Virchows Arch. d. Path. Anat.*, 1929, t. 265, p. 226-238.
- CALCINAI (M.). — Azioni leucocitarie e produzione di anticorpi. Nota 2 : Tossina e anatoxina stafilococcica. *Boll. Ist. Sieroterap. Milan*, 1936, n° 2, p. 87.
- CALISSANO (G.). — Recherches sur la détermination de la virulence du staphylocoque. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1927, t. 2, n° 7, p. 464-473.

- CAMINITI (S.). — L'anatossina stafilococcica e le sue applicazioni cliniche. *Terapia*, 1937, p. 161.
- CAMPELLONE. — Rôle du système réticulo-endothélial dans la formation du fibrinogène. *Klin. Wochschr.*, 14 mai 1935, p. 643-644.
- CAMUS (L.). — De l'influence des réactions physiologiques sur les manifestations locales de l'infection et de l'immunité. *Bull. Acad. Méd.*, 10 juillet 1928, 3^e série, t. 100, p. 786-793.
- CANAVERG (G.). — Transfusione di sangue immune agli effetti delle difese immunitarie nell'infezione sperimentale da stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.*, juillet 1935, t. 15, p. 94.
- CANNON (P.) et PACHECO (C.). — Studies in Tissue Immunity-Cellular Reactions of the Skin of the Guinea-pig as influenced by local active Immunization. *Amer. Journ. Path.*, 1930, t. 6, p. 749.
- CAPPEL (D. F.). — Intra vitam and Supravital Staining. *Journ. Path. Bact.*, 1929, t. 32, p. 595 ; 1930, t. 33, p. 429.
- CARLINFANTI (E.). — Présence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle et réaction dermique aux antigènes staphylococciques chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1933, t. 120, n° 38, p. 942.
- Les anticorps déviant le complément en présence d'antigènes staphylococciques (toxine, anatoxine, germe) chez les animaux normaux et immunisés. *Ibid.*, 1935, t. 120, n° 39, p. 1055.
- CARRA (J.). — Die Beteiligung der histogenen und der humoralen Immunität an der Immunisierung der Blutzellen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1924, t. 39, p. 383-390.
- CARTOUTZA (G.). — Rôle de l'immunité dans l'élimination rénale des microbes. *Ann. Méd.*, 1933, t. 33, p. 77.
- CARY (W. E.). — The relation of hemophages to antibody production. *Journ. of med. research.*, 1922, vol. 43, p. 399.
- CERUTTI (C.). — Equilibri delle difese immunitarie nell'infezione sperimentale da stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1932, t. 8, p. 561.
- CHAILLOT. — Etude *in vitro* de l'antivirus staphylococcique. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, t. 103, p. 122.
- CHAPMAN (George H.), LIEB (Clarence W.), BEHRENS (Conrad) et CURCIS (Lillian). — The isolation of probable pathogenic staphylococci. *Journ. of Bact.*, 1937, t. 33, p. 533.
- CHEATLE (L.). — Inflammation ; Hunter's Views and modern conceptions. *Brit. med. Journ.*, 1936, n° 3935, p. 1148.
- CHIALE (G. F.). — Fenomeni d'immunizzazione nella stafilamicosis cutanea. *Giorn. ital. di dermat. et sif.*, 1934, t. 75, p. 1487.

- CHIAROTTI (C.). — Equilibri delle difese immunitarie e avitaminosi, XXI. Infezione sperimentale da stafilococco nel coniglio. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1922, t. 8, p. 353.
- CHIEFFI (A.). — Sulla trasmissione dell'antitossina stafilococcica del sangue della madre al neo nato. *Studi Sassari*, 1937, t. 15, p. 138.
- CHRIST WILH. — Untersuchungen über experimentel erzeugte hämatogene Staphylokokken Nephritiden am Kaninchen. *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, 1930, t. 85, p. 291-302.
- CISNEROS (Gomez de J.). — La anatoxina estafilococcica; su valor terapeutico y naturaleza de la inmunidad que determina. *Arch. de Medic. Cir. y especial*, avril 1936, t. 39, p. 265.
- CISNEROS (Gomez de J.) et CABRERO (Gomez F.). — Naturaleza de la inmunidad antiestafilococcica. *Revista Ibero*, 1936, n° 1.
- CLARK (A. R.). — The role of clasmotocytes in protection against the pneumococcus. *Arch. of Path.*, 1929, t. 8, p. 464.
- CLARK (A. R.) et CLARK (E.). — Relation of monocytes of the blood to the tissue macrophages. *Amer. Journ. of anatomy*, 1930, t. 46, p. 149.
- COLLON (N. G.). — L'élimination des staphylocoques chez des animaux bloqués et normaux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 2 avril 1927 (Soc. Belge), t. 96, p. 1075-76.
- De l'effet du blocage du S. R. E. sur l'immunité naturelle et acquise. *Arch. intern. Med. experim.*, 1927, t. 3, p. 273.
- COMBIESCO (D.). — Immunité héréditaire chez les animaux vaccinés par la voie cutanée contre le staphylocoque. *C. R. de la Soc. de biol.*, 17, 12, 1927, t. 97; (Soc. roumaine de biol.), p. 1733-1734.
- COMBIESCO (D), ISTRATI (G.), POP (A.), COMBIESCO (N.) et ILIESCO (M.). — Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 121, n° 2, p. 177.
- COMBIESCO (D. et N.) et COVACEANU (C.). — Sur le mécanisme de l'action de l'anatoxine staphylococcique. *Ibid.*, 1937, t. 124, p. 485.
- CROFTON (W. M.). — The laws of therapeutic immunisation. *Lancet*, 17 mars 1923, t. 204, p. 565-566.
- CROSNIER (R.). — Traitement de la staphylococcie. Etude d'ensemble. Etude critique. Essai de pathogénie. *Revue de Médecine*, mars 1936, n° 3, p. 146.
- CUCCO (G.). — « Les glandes endocrines et les défenses immunitaires dans l'infection expérimentale par le staphylocoque ». *Boll. Soc. intern. di microbiol.*, 1931, t. 3, p. 456.

- Ghiandole a secrezione interna e difese immunitarie nell'infezione sperimentale da stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.* 1932, t. 8, p. 449.
- CUIZZA (T.). — Ricerche sperimentale sulle cavia pretattati per infezione di stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1931, t. 7, p. 65-84.
- DACK (G.), JORDAN (E.) et WOOLPERT (O.). — Attempts to Immunize Human Volunteers with Staphylococcus Filtrates that are Toxic to Man when swallowed. *Journ. Prev. Med.*, 1931, t. 5, p. 151.
- DARZINE (E.). — Sur les fonctions du T. R. E. dans l'organisme malade. *C. R. de la Soc. de biol. de Paris*, 1926, t. 94, p. 623-624.
- DAVANZO (I.). — Ricerche sul potere battericida del sangue. *Boll. Sez. ital. Soc. internaz. Microb.*, août 1931, t. 3, f. 8, p. 463.
- Ricerche sul potere battericida del sangue. *Giorn. Batt. e Imm.*, janvier 1932, t. 6, p. 71.
- DEBRÉ (R.), BONNET (H.) et THIEFFRY (St.). — L'anatoxine staphylococcique. *Paris Méd.*, 1936, n° 23, p. 494.
- DEBRÉ (R.), BONNET (H.), THIEFFRY (St) et SABETAY (C.). — Réaction intradermique à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, t. 119, n° 23, p. 793.
- DEJULIN (I.). — Die Intrakutanreaktion bei den Meerschweinchen auf die Sedimentprodukte des Staphylokokkusfiltrat. *Journ. de Microb.*, 1929, t. 9, p. 421.
- DEGRE (G.) et CUIZZA (I.). — Equilibrio delle difese immunitarie dell'organismo, XVI. Ricerche sul Bact. pyocyaneum, XVII. Esperienze con l'infezione sperimentale da stafilococco nella cavia. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1931, t. 7, p. 35 et 65.
- DELAUNAY (A.). — L'exotoxine staphylococcique. *Gazette Médicale de Nantes*, 1936, n° 10, p. 467.
- L'antitoxine staphylococcique. *Gazette Méd. de Nantes*, 1937, n° 8, et 9, p. 371.
- DENISON (G.). — Epidemiology and Symptomatology of Staphylococcus Food Poisoning. *Amer. Journ. Publ. Health.*, 1936, t. 26, p. 1168.
- DENYS (G.) et VAN DE VELDE (H.). — Sur la production d'une antileucocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. *La Cellule*, 1895, t. 11, p. 357-372.
- DESCAZEUX (J.) et RICHOU (R.). — Recherches sur l'immunité antistaphylococcique naturellement acquise chez différentes espèces animales. *Bull. Acad. Vétér. France*, 1935, t. 8, n° 7.

- DIAMENT-BERGER (L.). — Quelques réflexions sur le traitement des furoncles et des anthrax ; à propos d'une observation d'anthrax avec hypoglycémie. *Bulletin Méd.*, 1937, n° 12, p. 190.
- DIENES (L.) et SCHOENHEIT (E.). — Certain characteristics of the infections processes in connection with the influence exerted on the immunity response. *Journ. of Imm.*, 1930, t. 19, p. 41.
- DIERYCK (J.). — Les épreuves fonctionnelles du S. R. E. *Revue Belge des Sciences Méd.*, sept. 1929, t. 1, n° 8.
- Du rôle du S. R. E. dans la production des anticorps. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1931, t. 107, p. 1598.
- DIETRICH (A.). — Über den Entzündungsbegriff. *Münch. med. Wochschr.*, 26 août, 1921, t. 68, p. 1071-72.
- DIGBY (K. H.). — Additional notes on the immunising function of the subepithelial lymphatic glands. *Lancet*, 17 nov. 1923, t. 205, p. 1077-1078.
- DI GRATIA (A.). — Effetti della reiniezione di germi sulla batteriemia stafilococcica sperimentale. *Giorn. Batt. e Imm.*, juillet 1936, t. 17, p. 52.
- DJOURICHITCH (M.). — Sur la présence de staphylocoques toxigènes et d'antitoxine staphylococcique chez le cobaye neuf. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 609.
- La réaction locale provoquée par l'inoculation de staphylocoques chez le cobaye neuf et le cobaye vacciné au moyen de l'anatoxine staphylococcique. *Ibid.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1168.
- DOLD (H.). — Das Gewebsbiologische Verhalten der Bakterien. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 8 mars 1927, t. 102, p. 1-9 ; 12 mai 1927, p. 257-263 ; 10 sept. 1927, p. 321-325.
- DOLMAN (C. E.). — Pathogenic and antigenic properties of staphylococcus Toxin. *Canad. publ. Health. J.*, mars 1932, p. 125.
- Antitoxic immunity in the prophylaxis and treatment of staphylococcal infection. *Journ. of Bacter.*, 1937, t. 33, p. 48.
- DOLMAN (C. E.) et KITCHING (J. S.). — Test for innocuity and antigenic potency of staphylococcus toxoid. *Journ. Path. Bact.*, 1933, t. 41, p. 137.
- DOMAGK (G.). — Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelialen Systems für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 1924, t. 253, p. 594-638.

- *Quelques nouveautés en technique histologique*. Bayer Meister Lucius, 1933.
- DOWNIE ALLAN (W.). — A comparison of the value of heat killed vaccines and toxoid as immunising agents against experimental staphylococcal infection in the rabbit. *Journ. of Path. Bact.*, 1937, t. 44, p. 573-586.
- DREYER (G.). — Some new principles in bacterial immunity their experimental foundation and their application to the treatment of refractory infections. *Brit. Journ. exper. Path.*, juin 1923, t. 4, p. 146-176.
- DU BOIS (H.). — *Physiologie et physiopathologie du système réticulo-endothélial*. Masson et C^{ie}, édit., 1934.
- DUDGEON (LEONARD) et GOADBY (H. K.). — The examination of the tissues and some observations on the blood platelets of rabbits at intervals of five minutes and later, after intravenous inoculations of staphylococcus aureus and indian ink. *Journ. of Hyg.*, 1931, t. 31, p. 247-256.
- DUHAIL (P.). — Le système réticulo-endothélial. *Le Progrès Médical*, 19 octobre 1929, n° 42, p. 1734.
- DUMAS (J.). — Etudes sur les staphylocoques dorés. *Ann. Inst. Pasteur*, 1914, t. 28, p. 213.
- EASTWOOD (A.). — The capillary endothelium in relation to antibodies. *Journ. of Hyg.*, 1924, t. 22, p. 355.
- EHRICH (W.). — Studies on the lymphatic tissue. III Experimental studies of the relation of the lymphatic tissue to the number of lymphocytes in the blood in subcutaneous infection with staphylococci. *Journ. of exper. Med.*, 1929, t. 49, p. 347.
- Studies on the lymphatic tissue IV. Experimental studies of the effect of the intravenous injection of killed staphylococci on the behavior of lymphatic tissue, thymus and the vascular connective tissue. *Ibid.*, 1929, t. 49, p. 361.
- EHRICH et VOIGT (X.). — Über die Reaktionen des Gefäßbindegewebsapparates auf intravenöse Staphylokokken Injektionen und ihre Bedeutung. *Ziegler's Beitr. z. Path. Anat.*, 1934, t. 93, p. 348.
- EHRICH (W.) et WOHLRAB (R.). — Reaktionen des Gefäßbindegewebes nach intravenösen Staphylokokken Injektionen. *Ziegler's Beitr. z. Path. Anat.*, 1934, t. 93, p. 321.
- EINAUDI (Mario). — Contributo allo studio della virulenza dei germi. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. 17, p. 788.
- ELEK (L.). — Experimentelle Untersuchungen über das retikul endotheliale System. *Klin. Wochschr.*, 1924, n° 4, p. 143.

- EPPINGER (H.). — Das reticulo-endotheliale System. *Wien Klin. Wochschr.*, 1922, n° 15.
- The reticulo endothelial System. *Journ. of Tropical Med. and Hyg.*, 1927, t. I, p. 2.
- EPPINGER (H.) et STOHR (F.). — Zur Pathologie des reticulo-endothelialen System. *Klin. Wochschr.*, 1922, n° 31, p. 1541.
- EPSTEIN (E.). — Beitrag zur Theorie und Morphologie der Immunität, Histiocytenaktivierung in Leber, Milz und Lymphknoten des Immuntieres (Kaninchen). *Virchows Arch. d. path. Anat.*, 1929, t. 273, p. 89.
- ERLSBACHER (O.). — Studien über die Immunitätslage gegenüber dem Strepto-und Staphylokokkentoxin bei septischen Infektionen. *Med. Klin.*, 1932, n° 14, p. 483.
- ERLSBACHER (O.) et SALX (P.). — Über Hautreaktionen mit Strepto-und Staphylokokken-toxinen speziell bei septischen Erkrankungen. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1932, n° 2.
- ERNST (T.). — Über die ersten Stunden der Entzündung. *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, 1926, t. 75, p. 229-258.
- EWALD (W.). — Zur Morphologie der Immunitätsreaktionen mit besonderer Berücksichtigung des Gefässendothels. *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, 1930, t. 83, p. 681.
- FABIANI. — Contribution à l'étude de l'antivirus. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1934, t. 116.
- FARINA (S.). — Meccanismi di immunizzazione cutanea nella teoria e nell'esperimento. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1929, t. 70, p. 1187.
- FAVELLI (G.) et MC. CLEAN (M.). — The influence of tissue permeability on local immunity. *Journ. of Path. Bact.*, nov. 1937, t. 45, p. 661.
- FELSENTHAL WILH. — Über Staphylokokkensepsis. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.*, 1930, t. 42, p. 185-262.
- FENN (W. O.). — The mechanism of phagocytosis in *The newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*, 1928, p. 861.
- FERRY (N. S.). — Infection and Immunité. *Journ. Amer. pharmac. ass.*, avril et mai 1914, vol. 3.
- FIALHO (A.) et PACHECO (G.). — Influence du S. R. E. sur la virulence bactérienne. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 98, p. 1562.
- FIESSINGER (N.). — *Les Ferments des Leucocytes en Physiologie, Pathologie et Thérapeutique générales*, 1923, Masson et Cie, éditeurs.
- *Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme*. 1934, Masson et Cie, éditeurs.

- FINUCCI (V.). — Ricerche sul criteri per definire la natura patogena degli streptococchi e degli stafilococchi. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1930, n° 10, p. 1566.
- Equilibri delle difese immunitarie nell'infezione da stafilococco piogeno aureo. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1931, t. 6, p. 659-672.
- FLORIO (C.). — Equilibri delle difese immunitarie nell'infezione da stafilococco piogeno aureo. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1931, t. 6, p. 635-658.
- FISCHER-WASELS. — Die Entstehung der Entzündungsleukocyten und die Grenzen der anatomischen Methode. *Klin. Wochschr.*, 1928, t. 43, p. 2037-2041; t. 44, p. 2085-2090.
- FLANDIN (C.) et DUCHON (M.). — Essais de traitement des staphylococcies cutanées par les lysats-vaccins. *Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1929, n° 25, p. 1109.
- FORSSMAN (J.). — « Quelques questions d'immunité à la lumière des recherches hétérogénétiques ». *Wien. Klin. Wochschr.*, 1929, t. 20, p. 669.
- Studien über das Staphylolysin. *Biochem. Zeitschr.*, 1933, t. 265, p. 291.
- Staphylolysinstudien II et III. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1934, t. 11, p. 214 et 452.
- Recherches sur la staphylolysine. *C. R. de la Soc. de Biol. (Soc. danoise)*, 1934, t. 117, p. 639.
- Studies in staphylococci IV. Staphylococcus immunity. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1935, t. 12, p. 530.
- Über die Ursachen der Staphylokokkenimmunität. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1936, suppl. 26, p. 116.
- Immunity against staphylococci. *Intern. Congress. f. Microb. London*, 1936. Abstracts of comm., p. 300.
- Studies in staphylococci : VI. On the course of staphylococcus infection in normal and immunized rabbits. — VII. On active immunity against staphylococcal infections and its relation to known antibodies against staphylococci or products of these bacteria. — VIII. On the aspecific and specific effect of sera against staphylococci.
- Studies in staphylococci : IX. On the mechanism in staphylococcal infection and immunity. *Acta Pathol. et Microb. Scand.*, 1936, t. 13, p. 453-459-486 ; 1937, t. 14, p. 468-477.
- Staphylokokkenstudien : X. Verbreitung der Staphylokokken in Kaninchen nach intravenösen Injectionen von Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1^{er} sept. 1937, t. 91, p. 165.

- FORSSMAN (J.) et FLAUM (A.). — Studies on Staphylococci. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1936, t. 13, p. 263.
- FRANCO (E.). — « Immunité antistaphylococcique et infection provenant du B. coli ». *Boll. Soc. intern. Microbiol.* 1936, t. 8, p. 137.
- « Immunité antistaphylococcique et système réticulo-histiocytaire ». *Ibid.*, 1936, t. 8, p. 139-141.
- FRANKEL (E.). — Studien zur Immunitätslehre. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1928, t. 108, p. 386-397.
- FRASER (D.). — De l'influence des injections de Wasserblau sur le développement de l'immunité antitoxique chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928, t. 99, p. 561.
- FREEDLANDER (S. O.) et TOOMEY (J. A.). — The role of clasmatocytes and connective tissue cells in non specific local cutaneous immunity to staphylococcus. *Journ. exp. Med.*, 1^{er} mai 1928, t. 47, p. 663-675.
- FROTA. — « Mobilisation des éléments histiocytaires dans la circulation après l'inoculation de divers micro-organismes ». *Clin. Med. Ital.*, 6 mai 1934, n° 65, p. 465-491.
- GALLI (G.). — Risultati e ricerche immunologiche nella vaccinazione intra dermica in affezioni stafilococciche cutanee. *Boll. Ist. Sieroterap. Milan*, 1929, t. 8, p. 663.
- GAY (F. P.). — On local and general immunity. *Journ. of Imm.*, 1923, n° 8, p. 1.
- Local resistance and local immunity to bacteria. *Physiol. rev.*, 1924, n° 4, p. 191.
- Local or tissue immunity. *Arch. path. a labor. Med.*, 1926, n° 1, p. 590.
- The function of the tissues in immunity. *Transact. assoc. amer. Physicians*, 1926, t. 41, p. 262-267.
- Local and tissue immunity in *The Newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*, 1928, p. 881.
- Tissue Resistance and Immunity. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1931, t. 47, p. 1193.
- GAY (F. P.) et CLARK (A.). — S. R. E. and Immunity. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a Medic.*, 1924, t. 22.
- The reticulo-endothelial system in relation to antibody production. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1924, t. 83, p. 1296.
- Clasmatocytes and passive immunity to streptococcus. *Journ. inf. Diseas.*, 1925, t. 36, p. 233.
- GAY (F. P.) et MORRISON (L. F.). — Clasmatocytes and resistance to streptococcus infection. *Ibid.*, 1923, t. 33, p. 338.

GAY (F. P.) and ASSOCIATES. — *Agents of diseases and host resistance including the principles of Immunology, Bacteriology, Micology, Protozoology, Parasitology and virus Diseases*. Charles e Thomas, published, 1935.

GENGOU (O.). — Contribution à l'étude des antigènes et des anticorps staphylococciques. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, fév. 1932, t. 48, p. 135.

— Nouvelle contribution à l'étude des propriétés cytolytiques et toxiques des cultures staphylococciques. *Arch. Intern. Méd. Exp.*, 1935, t. 9, p. 413.

— De l'action des sécrétions staphylococciques sur les hémato blasts. Leur rôle dans la production des thrombi-post-opératoires. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1935, t. 54, p. 428.

— Rapport de la Commission chargée d'examiner le mémoire présenté par M. NÉLIS et intitulé : « Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique et de ses dérivés (antitoxine et anastaphylotoxine). *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1935, t. 15, p. 509.

GEORGE (P.) et GIROIRE (H.). — A propos de faits nouveaux de staphylococcémies ; étude clinique et anatomo-pathologique. *Presse Méd.*, 15 mai 1926, p. 611-615.

GERAUDEL (E.). — Le phénomène majeur de l'inflammation est une lyse des substances inter-cellulaires. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1922, t. 87, n° 38, p. 1276.

GERLACH (W.) et JORES (A.). — Die Herkunft der Exsudatleukocyten bei der akuten Entzündung. *Virchow's Arch. d. Path. Anat.*, 1928, t. 267, p. 551-70.

GERNEZ (Ch.). — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. — L'intradermo-réaction et l'intradermo-inoculation. *Thèse de Lille*, 1924.

— L'anastaphylotoxi-réaction. *C. R. de la Soc. de Biol*, 1937, t. 124, p. 679.

— L'intradermo-réaction à la toxine staphylococcique avant et après vaccination par l'anastaphylotoxine. *Ibid*, 1937, n° 1, p. 72.

GERNEZ (Ch.) et PANNEQUIN (Chr.). — L'intradermo-réaction à la toxine staphylococcique comme test de l'immunité antitoxique naturelle. *Ibid*, 1937, n° 1, p. 69.

— L'intradermo-réaction à la toxine et à l'anatoxine staphylococciques comme test de l'immunité et de l'allergie antistaphylococciques chez l'homme. *Revue d'Immunologie*, 1937, t. 3, n° 2, p. 97.

- GESSLER (M.). — Über Entzündung. *Klin. Wochschr.*, 18 juin 1923, t. 2, p. 1155-1158.
- Untersuchungen über Entzündung. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. f. exp. Path.*, 1931, t. 163, p. 456.
- Über Entzündung. *Ibid*, 1931, t. 163, p. 477.
- GHOSH (B. N.) et RAY (N. N.). — The Danysz phenomena in staphylococcal toxin-antitoxin reaction. *Indian Journ. med. Res.*, oct. 1937, t. 25, p. 477.
- GIVIA (C.). — La leucocitosi nelle infezione sperimentale con staphylococcus pyogenes aureus. *Ann. Clin. Med. e sper.*, 1926, t. 16, n° 4, p. 249-281.
- GIANI (P.). — Equilibri delle difese immunitarie. Azione del latte sul decorso del infezione sperimentale da stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1932, t. 9, p. 880.
- GLADKY (W.) et SAMSONOW (S.). — Immunité et leucocytes d'après l'expérience *in vitro* avec le sang. *Journ. de microbiologie*, 1926, t. 3 (en russe).
- GLASUNOW (M.). — Beobachtungen an den mit Trypanblau vitalgefärbten Merrschweinchen. II. Morphologie der Trypanblauablagerungen in mesenchymatösen Zellen. *Zeitschr. f. Zellforschg*, 1929, t. 9.
- GLENNY (A.-T.), POPE (C.-G.), WADDINGTON (H.) et WALLACE (V.). — Immunological notes XVII-XXIV. *Journ. Path. Bacter.*, janvier 1926, t. 29, n° 1, p. 31-42.
- GLENNY (A.-T.) et STEVENS (M.). — Staphylococcus toxin and antitoxin. *Journ. Path. Bact.*, 1935, t. 40, p. 201.
- GLYNN (J.-H.). — The pathogenesis of cortical necrosis on the kidneys in rabbits following the injection of staphylococcus toxin. *Amer. Journ. of Pathol.*, 1937, t. 13, n° 4, p. 593.
- GOLDENBERG (L.) et PANISSET (L.). — L'évolution des idées sur l'immunité et le progrès de la thérapeutique par les vaccins et les sérums. *Paris Médical*, 6 juin 1925.
- Contribution à l'étude de l'immunité locale ; réaction adéno-lymphatique consécutive aux inoculations intradermiques en particulier des vaccins microbiens. *C. R. de la Soc. de Biol.*, décembre 1925, t. 93, p. 1476-77.
- La peau comme organe autonome. Les réactions à l'égard des infections et de l'immunité. *Progrès Méd.*, janvier 1926.
- GOLDIE (H.). — Absorption et destruction des substances inhibitrices des filtrats microbiens. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. 108, p. 762.

- Mesure des substances antihémolytiques des filtrats bactériens. *Ibid.*, 1932, t. 109, p. 7.
- Les hémolysines non spécifiques et les filtrats microbiens. *Ibid.*, 1932, t. 109, p. 82.
- Effets des filtrats *in vivo* comparés à leur action *in vitro*. *Ibid.*, 1933, t. 109, p. 893.
- GOLDNER (J.). — Sur la néoformation des capillaires dans les tissus inflammatoires. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1932, t. 109, p. 1389.
- L'histiocyte, cellule phagocytaire des sarcocytes. *Ibid.*, 1933, t. 114, p. 1131.
- Capacités évolutives des cellules adipeuses. *Archives d'anatomie, d'histologie et d'embryologie*, 1935, t. 19, p. 231-266.
- GOUGEROT et VIAL. — Acné nécrotique : staphylocoques hypovirus-lents, terrain hyperallergique. *Bull. Soc. Dermat. et Syphil.*, 1936, n° 9, p. 1797.
- GOVAERTS (P.). — Le rôle des plaquettes sanguines dans l'immunité naturelle. *C. R. de la Soc. de Biol.* (soc. belge), 31 mai 1919, t. 82, p. 927-929. *Arch. Méd. et Pharmacie milit.*, juin, juillet, août, septembre 1919.
- GRATIA (A.). — A propos de la coagulation du plasma oxalaté par le staphylocoque (transformation du prosérozyme en sérozyme) *C. R. de la Soc. de Biol.* (soc. belge), 8 nov. 1919, t. 82, p. 1247-1250.
- Action coagulante du staphylocoque sur le plasma hiru-diné. *Ibid.*, 27 décembre 1919, t. 82, p. 1393-1394 (soc. belge).
- Nature et genèse de l'agent coagulant du staphylocoque ou « staphylocoagulase ». *Ibid.* (soc. belge), 24 avril 1920, t. 83, p. 584-585.
- Influence du milieu sur la production de la « Staphylocoagulase ». *Ibid.* (soc. belge), 24 avril 1920, t. 83, p. 585-587.
- De la transformation du fibrinogène en fibrine par le staphylocoque. *Ibid.* (soc. belge), 5 mai 1920, t. 83, p. 649-651.
- La coagulation par le staphylocoque du plasma phosphaté. *Ibid.* (soc. belge), 31 juillet 1920, t. 83, p. 1221-1222.
- L'autolyse transmissible du staphylocoque et l'action coagulante des cultures lysées. *Ibid.*, 1921, t. 85, p. 25.
- Phagocytose et immunité locale. *Ibid.*, 1923, t. 89, p. 219.

- Phagocytose et immunité locale. *Ibid.* (soc. belge), 20 octobre 1923, t. 89, p. 826-828.
- Sur l'immunité antistaphylococcique par les mycolysats. *Ibid.*, 1930, t. 104, p. 1058.
- GRATIA (A.) et RHODES (B.). — De l'action lytique des staphylocoques vivants sur les staphylocoques tués. *Ibid.* (soc. belge), 14 mars 1924, t. 90, p. 640-642.
- GRAWITZ (P.). — Die wissenschaftlichen Grundlagen der Entzündungslehre. *Med. Klin.*, 27 nov. 1924, t. 20, p. 1674-1677.
- GROSS. — Der heutige Stand der Lehre von der Entzündung. *Deutsche Med. Woch.*, 23 février 1923, t. 49, p. 241-243.
- GROSS (H.). — Über Virulenz und Virulenzprüfungsmethoden von Staphylokokken. *Klin. Wochschr.*, 1927, n° 48.
- Über das Verhalten der Staphylokokken in der Plasmakultur. *Zbl. Bakter. I. Orig.*, t. 107.
- Über Staphylokokkenfermente. *Ibid.*, t. 108.
- Zur Biologie der Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 59.
- Über Bildung und Nachweis des Staphylokokkentoxins. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1929, t. 109.
- Über Herstellung und Auswertung des Staphylokokkenserums. *Klin. Wochschr.*, 1929, n° 23.
- Die Hämolysine und Nekrosegifte der Staphylokokken, Streptokokken und Colibacillen. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1930, t. 115.
- Der Plasmagerinnungsstoff der Staphylokokken. *Ibid.*, 1931, t. 122.
- Das Filtrathämolysin der Staphylokokken. *Ibid.*, 1931, t. 123.
- Die Kulturfiltratstoffe der Staphylokokken und deren Beziehungen zueinander. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1931, t. 73.
- Das Toxin des *Staphylococcus pyogenes aureus*. *Klin. Wochschr.*, 1932, n° 35.
- Über das Schwartzmorsche Allergiephänomen. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1931, H 1/3.
- Die Fermente und Giftstoffe der Staphylokokken. *Ergebnisse der Hygiene*, 1932, t. 13, p. 516.
- Über die Brauchbarkeit und den diagnostischen Wert der Antistaphylolysin. *Klin. Wochschr.*, 1933, t. 12, p. 907.
- Die experimentelle Grundlagen einer Serumtherapie der Osteomyelitis. *Klin. Wochschr.*, 1933, t. 12, p. 1990.
- Die Wertbestimmungsmethoden des antitoxischen Staphylokokkenserums. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1933, t. 79, p. 163.

- Das Staphylokokkenanatoxin. *Klin. Wochschr.*, 1937, p. 713-714.
- GROSZ (H.). — Zur Biologie der Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 49, p. 510.
- GRUMBACH (A.). — Reaktive Zone und Leukozyten in der lokalen Immunität. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1929, t. 110, p. 946.
- GUIBERT (H.-L.-J.). — Le comportement de la trame conjonctive sous-cutanée au cours de l'inflammation expérimentale. *Thèse Fac. Méd. Montpellier*, 1927.
- GUILLIERMOND (A.). — Toxicité des colorants vitaux. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1930, n° 19, p. 468.
- GWATKIN (R.) HADWEN (S.) et LEGARD (H. M.). — Staphylococcal infections of bovine udder. *Canad. Pub. Health Journ.*, août 1936, p. 391.
- HAAN (J.) (de). — Die Speicherung saurer Vitalfarbstoffe in den Zellen Beziehung auf die Probleme der Phagocytose und der Zellpermeabilität. *Arch. ges. physiol.*, 1923, t. 201, p. 393.
- HACH (I.-W.). — Studien über Gewebeeinfektion und Gewebeimmunität, II, Zur Frage der Gewebeimmunität der Haut. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 54, p. 269-284.
- HACH (I.-W.), BORODAJ (M.) et MELNYK (V.). — Studien über Gewebeeinfektion und Gewebeimmunität. — I Über die Bedeutung der Haut in der Staphylokokkeninfektion bei Kaninchen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 54, p. 251-268.
- HAENDEL (M.) et MALET (J.). — La pharmacodynamie du système réticulo-endothélial. *Vie Méd.*, 10 septembre 1930, p. 875.
- HAÏT (S.). — Etude et titrage de la toxine et de l'anatoxine staphylococciques ainsi que des sérums antistaphylococciques. *Journ. microbiol., épidémiol. et immunobiol.*, 1937, t. 18, n° 6, p. 858 (en russe; résumé en anglais).
- HALLMAN (Frances A.). — Pathogenic staphylococci in the anterior nares: their incidence and differentiation. *Proceed. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1937, t. 36, p. 789.
- HAMMERSCHMIDT (J.). — Die Rolle des Gefässendothels bei septischen Prozessen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 54, p. 205.
- HANGER (F.). — The effect of inflammatory reactions on tissue immunity. *Journ. exp. Med.*, 1930, t. 57, p. 485.
- HANNEMANN (E.). — Über die Bildung von Zellen aus dem fibroblastischen Gewebe bei Entzündung. Beiträge zur Entzündungslehre, 6 juin 1919, t. 225 p. 123-138.
- HARTLEY (P.) et SMITH LLEWELLYN (M.). — Staphylococcal antitoxin. *Bulletin trimestriel de la Société des Nations*, numéro spécial, 1935, p. 68.

- HARTOCH (O.) MURATOWA (K.), JOFFE (W.) et BERMAN (W.). — Zur Bedeutung der Haut bei Infektions und Immunitätserscheinungen. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 30 décembre 1924, t. 93, p. 528-542.
- HELLMANN (I.) et WHITE (G.). — Das Verhalten des lymphatischen Gewebes während eines Immunisierungsprozesses. *Virchow's Beitr. z. path. Anat.*, 1930, t. 78, p. 221.
- HENKE (F.) et SILBERBERG (M.). — Wandlungen und Fortschritte in der Lehre von der Entzündung. *Klin. Wochschr.*, 1932, n° 2, p. 49.
- HENSCHEN (F.). — Die Reaktion der fixen Mesenchymzellen bei der Entzündung. *Acta Pathol. et Microb. Scandin.*, 1930, supplém. 5, p. 10.
- HERELLE (d') (F.). — Le bactériophage, son rôle dans l'immunité, 1 vol. *Monographies de l'Institut Pasteur*, Masson et Cie, 1921.
- HERMANN (M.). — De l'influence de quelques variations de terrain organique sur l'action des microbes pyogènes. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1891, p. 243.
- HERZOG (Gg.). — Zur Frage der Granulozytenbildung bei der Entzündung. *Centralbl. f. all. Pathol. u. pathol. Anat.*, 15 mai 1921, t. 31, p. 481-485.
- HEYMANN (B.). — Geschichte der Seitenkettentheorie Paul Ehrlichs. *Klin. Wochschr.*, 1^{er} juillet 1928, t. 7, p. 1257-60 ; 8 juillet, t. 7, p. 1305-9.
- HODER (F.). — Retikuloendothel und Immunität. *Fortschritte d. Med.*, 1933, n° 36, p. 795.
- HOFFSTADT (R.). — Antibody formation in animals treated intracutaneously and subcutaneously with killed cultures of staphylococcus aureus. *Journ. of Bacteriol.*, 1932, t. 23, p. 105.
- HOFFSTADT (R.) et YOUNG (G. P.). — Dissociation of staphylococcus aureus and its relation to infection and immunity. *Journ. of Bacteriol.*, 1932, t. 23, p. 34.
- Staphylococcus aureus dissociation and its relation to infection and to immunity. *Journ. inf. Diseas.*, 1932, t. 51, p. 216.
- HOLM (A.), ANDERSON (J. A.) et LEONARD (G. F.). — Staphylococcus bacteriophage toxoid. An improved staphylococcal antigen. *Amer. journ. publ. Health.*, oct. 1936, t. 26, p. 1001.
- HOWELL (K. M.). — Origin of Antibodies, in *The newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*, 1928, p. 1035.

- IMSCHENETZKY (A.). — Über die Hautpermeabilität der Trypan blau-Lösung im Zusammenhang mit Besredka's Lehre über Hautimmunität. *Journ. de Microbiol. et Immunobiol.*, 1930, t. 7, p. 234.
- INTROZZI (P.) et DESSYLLA (C.). — Contributo allo studio degli elementi reticolo-istiocitari del sangue circolante. *Haematologica*, 1932, p. 127.
- JIRWO (S.). — Über die Beziehung der durch Staphylokokken herbeigeführten in vitro nachweisbaren Phagocytose bei Kaninchen zu dem Lebensalter der betreffenden Tiere. *Her. Kurashiki. Z.*, 1937, t. 11, p. 171 (en japonais; résumé en allemand).
- JAFFE (R.). — The reticulo endothelial System in Immunity. *Physiolog. Reviews*, 1931, t. 11, p. 277.
- JAMIESON (W. A.) et POWILLI (H. M.). — Immunology of staphylococcus toxin. *Amer. Journ. Hyg.*, 1934, t. 29, p. 246.
- JELIN (W.). — Zur Frage über den Mechanismus der natürlichen Immunität III. IV-Mitteilung. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1926, t. 98, p. 86-94 ; 5 mai 1926, t. 98, p. 411-419.
- S. R. E. und Immunität. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1927, v. 49.
- JENSEN (K.). — Immunitätsstudien. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1929, t. 63, p. 298.
- JONA (A.). — Equilibri delle difese immunitarie dell'organismo, Infezione sperimentale da stafilococco piogeno. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1932, t. 9, p. 126.
- Equilibri delle difese immunitarie. Ricerche sperimentali sulla localizzazione elettiva dello stafilococco piogeno. Infezione sperimentale da stafilococco piogeno in conigli avvelenati con cloruro mercurico. *Ibid.*, 1932, t. 9, p. 325-29.
- Ricerche sulla ipotetica elettività di localizzazione e sull'equilibrio delle difese immunitarie nell'infezione sperimentale dello stafilococco piogeno albo, dopo trapianti in vivo ed in vitro nel tessuto articolare del coniglio. *Ibid.*, 1932, t. 9, p. 349.
- Le iniezione di latte e le reazioni immunitarie nell'infezione sperimentale da stafilococco nel coniglio. *Ibid.*, 1932, t. 9, p. 481.
- JORDAN (E. O.). — The production by staphylococci of a substance causing food poisoning. *Journ. Amer. Med. assoc.*, 1930, t. 94, p. 1648.
- Staphylococcus food poisoning. *Ibid.*, 1931, t. 97, p. 1704.

- JOYNER (A. L.), RIGDON (R. H.) et HORE (R.). — « Etude des effets de l'exotoxine staphylococcique sur les leucocytes et la moelle du lapin ». *Journ. of. Bacteriol.*, janv. 1935, t. 33, p. 47.
- JULIANELLE (L. A.). — Studies of hemolytic Staphylococci. *Journ. inf. Diseas.*, 1932, t. 31, p. 256.
- Determination of staphylococcal types by fermentation of mannite. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1937, t. 36, p. 117-119.
- The immunological specificity of staphylococci. *Journ. of Bacteriol.*, 1937, t. 33, p. 49.
- JULIANELLE (L. A.) et HARTMANN (A.). — Skin reactive properties of specific carbohydrates derived from Staphylococci. *Journ. of Immun.*, 1936, t. 30, p. 385.
- The immunological specificity of Staphylococci. IV. Cutaneous reactions to the type - specific carbohydrates. *Journ. exp. Med.*, 1936, t. 64, p. 149.
- JULIANELLE (L. A.) et WIEGHARD (C. W.). — Immunological specificity of carbohydrates derived from staphylococci. *Proceed Soc. Exp. Biol.*, 1934, t. 31, p. 947.
- The immunological specificity of staphylococci. *Journ. exp. Med.*, 1935, t. 62, n° 1, p. 11-23 et 31.
- JUNGENBLÜT (C. W.). — The role of the reticulo-endothelial system in Immunity. V. Phenomena of passive immunity in blocked and splenectomized mice. *Journ. exp. Med.*, 1^{er} fév. 1928, t. 47, p. 261-72.
- Die Bedeutung des retikulo-endothelialen System für die Infektion und Immunität. *Ergebn. d. Hyg. Bakt. u Immun.* Springer, édit., Berlin, 1930, p. 1-67.
- JUNGENBLUT (C. W.) et Mc JINN (B.). — The role of the reticulo-endothelial system in immunity - VI. The effect of endothelial blockade on the storage and distribution of neoarsphenamine. *Journ. exp. Med.*, 1930, t. 51, p. 5.
- JUNGENBLUT (C. W.) et BERLOT. — « S. R. E. et antitoxines ». *Journ. exp. Med.*, 1926, t. 43.
- JURGENS (G.). — Die Immunitätsbildung als Wesen der Infektionskrankheiten. *Med. Welt.*, 1935, n° 8, p. 258 ; 1935, n° 10, p. 330 ; 1935, n° 13, p. 142.
- KAHN (R.). — Studies on tissue Reactions in Immunity VII. A quantitative measure of skin sensitivity. VIII Quantitative Relation between Skin Sensitivity and Serum Precipitins. *Journ. of Immun.*, 1933, t. 25, p. 295-307.

- Studies on tissue Reactions in Immunity. IX. Desensitization of Rabbits Sensitized to complex Proteins. X. Acquired Sensitivity of Rabbits to different Organisms. XI. Comparative Response following intravenous and intradermal Injections of organisms. *Ibid.*, 1933, t. 25, p. 317-331-399.
- Studies on tissue Reactions in Immunity. XII. Desensitization of Rabbits sensitized to Organisms and accompanying Phenomene. XIII. Natural Sensitivity of Rabbits to different Organisms. *Ibid.*, 1933, t. 25, p. 347-363.
- Tissue Reactions in Immunity. *Science*, 1934, t. 79, p. 172.
- Tissue Reactions in Immunity. Tissue antigen reactions during Period of incubation. *Journ. of Imm.*, 1934, t. 26, p. 347.
- Tissue Reactions in Immunity. Tissue antigen reactions during Period of incubation. *Amer. Journ. Pathol.*, 1934, t. 10, p. 671.
- KAHN (R.) et Mc DERMOTT (S.). — Tissue reactions in Immunity. Tissue antigen reactions in protein immunized rabbits. *Journ. of Imm.*, 1934, t. 26, p. 348.
- Studies on tissue reactions in Immunity. XV. Union between specific antigen and Skin of Protein immunized rabbits. XVI. Capacity of different Tissues of Protein immunized rabbits to combine with antigen. *Journ. of Imm.*, 1934, t. 27, p. 125-143.
- KARPATSCHEWSKAJA (B.). — Über die Rolle des Retikulo-endothelialen Systems für die Immunität. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1931, t. 73, p. 190.
- KATSUMUNA et SUMI. — S. R. E. et immunité. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1924, t. 91, p. 1401.
- KAUFFMANN (F.) et WINKEL (M.). — Entzündung und Nervensystem. *Klin. Wochschr.*, 1^{er} janvier 1922, t. 1, p. 12-15.
- KESTERMANN EWALD. — « Le pouvoir germicide du sérum des sujets normaux ou malades ». *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 29 juillet 1935, t. 85, p. 268.
- KETTLE (E. H.). — Some aspects of inflammation and infection. *Med. a. Record*, 1^{er} juin 1927, t. 125, p. 1225-30 ; *Lancel*, 4 juin 1927, t. 212, p. 1169-1175.
- KIHOIN (A.) et KATO (M.). — Beitrag zur Staphylokokkenimmunität. *Mitteil. Med. Akad. Kioto*, 1935 t. 15, p. 1158.
- KITCHEVATZ (M.). — Contribution à l'étude de l'étiologie des lésions cutanées survenues à distance au cours des infections pyodermiques ; staphylotoxides et streptotoxides cutanées. *Bull. Soc. Fr. de Dermatol. et de Syph.*, 1930, n° 1, p. 139.

- KITCHING (J. S.) et FARRELL (L. N.). — Staphylococcal immunity. *Amer. Journ. of Hyg.*, 1936, t. 24, p. 260.
- KIYONO (K.). — Zur Frage der histiocytären Blutzellen. *Folia haematologica*, 1914, t. 18, p. 149.
- KLIMSCHMIDT (H.). — Fibrinbildende und auflösende Wirkung von Staphylokokken (Staphylokinase und Staphylofibrinolyse). *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1909, t. 3, p. 516.
- KLEMPERER (E.) et PESCHIC (S.). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Haut und Immunität. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 30 mars 1923, t. 49, p. 403-404.
- KLOPSTOCK (F.). — Spezielle Immunbiologie. *Deutsche Med. Wochenschr.*, 1929, n° 38, p. 1594.
- Experimentelle Untersuchungen zur Möglichkeit einer lokalen Immunisierung bei staphylokokken Infektionen der Haut. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1935, t. 86, p. 213.
- KLUKHINE (E.). — De l'immunité locale et de son mécanisme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, janvier 1927, t. 96, p. 35-36.
- KOBAK (A.-J.) et PILOT (I.). — Skin reactivity of mothers and infants to staphylococcus aureus filtrate and vaccine. *Proceed. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1931, n° 28, p. 584-586.
- KOBZARENKO. — Recherches sur la fixation des toxines par les leucocytes. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1915, t. 29, p. 190.
- KOLLATH (W.) et HERFARTH (H.). — Versuche über das Wesen der « perkutanen Immunisierung » gegen Staphylokokkeninfektion bei Kaninchen. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1928, t. 106, p. 120-133.
- KOLMER (J.). — The role of Humoral Elements in Immunity. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1931, t. 97, p. 1203.
- KOSMODEMIANSKI (B.) et PANINA (A.). — « Essai d'immunisation locale contre l'infection staphylococcique ». *Journ. of Microb.*, 1925, t. I (en russe).
- KRAUS (R.) et PRIBRAM (E.). — Über Staphylokokkentoxin und dessen Antitoxin. *Wien. Klin. Wochschr.*, 5 et 26 avril 1906, t. 19, p. 408-493.
- KRAUSPE (C.). — Zur Teilnahme der Haut in immunisierenden Vorgängen. *Deutsche Med. Woch.*, 12 octobre 1923, t. 49, p. 1291-92.
- KREDEL (F. E.) et VAN SANT (H.). — Viability of cells in inflammatory exsudates. *Arch. of Pathology*, oct. 1936, p. 464.
- KRITSCHÉWSKI (I.). — Les nouvelles voies dans les recherches sur l'immunité. *Revue d'Immunologie*, 1937, t. 3, n° 3, p. 265.

- KRITSCHESKI (I.) et SCHWARZMANN (L.). — Die Bedeutung des R. E. A. bei Infektionskrankheiten. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1928, t. 56, p. 322.
- KRITSCHESKI (I.) et AWRECH (W.). — Über die Rolle des Mediums bei der Phänomenen der Immunität. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1929, t. 61, p. 464.
- KRITSCHESKI (I.) et TSCHERIKOWER (R. S.). — Über Antikörper die die Mikroorganismen mit Blutplättchen beladen. (Thrombozytobaringen). *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1925, t. 47, p. 131-149.
- KRITSCHESKI (I.) et HERONIMUS. — « Critiques de la doctrine phagocytaire. Appareil protecteur de l'organisme vis-à-vis de l'anthrax ». *Giorn. Batt. e Imm.*, 1935, n° 14, p. 33-49.
- KROO (H.) et JANSKO (N.). — Die Bedeutung des Retikulo-endothels für die Immunität und Chemotherapie. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1931, t. 112, p. 544.
- KUCZYNSKI (M. H.). — Experimentelle Untersuchungen über die funktionellen Beziehungen der Zellen im entzündlichen Gebiet. *Verh. d. Deutsche. Pathol. u. Ges.*, avril 1923, t. 19, p. 87-99. *Centralbl. f. allg. path. u. pathol. Anat.*, t. 33, Ergänzungsheft.
- KUTSCHER et KONRICH. — Untersuchungen über die Beziehungen von Hämolysebildung und Agglutinabilität der Staphylokokken. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1904, n° 48, p. 249.
- LACAPÈRE (G.). — Le macrophage. Etude histologique et physiologique de la cellule lympho-conjonctive. *Thèse de Paris*, 1902.
- LACASSAGNE et PAULINI. — S. R. E. et immunité ; blocage au polonium. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1926, t. 94.
- LAGUESSE (Ed.). — S. R. E. et histiocytes. *Echo Méd. du Nord*, 1927, n° 37, 38, 39.
- LAMARE (J. P.), LARGET (M.) et MOREAU (M.). — Les méthodes de traitement biologiques ; la lutte contre le staphylocoque. *Bull. Méd.*, 1930, n° 2, p. 823-826.
- LAMASSON (F.). — Que peut-on attendre de la vaccination anti-staphylococcique ? *Progrès Méd.*, 1933, n° 52, p. 2257.
- LAMMA (A.). — Sulla genesi del calore nella infiammazione acuta. *Arch. Scienze Med.*, 1931, t. 4, p. 122.
- LEBLOND et ANSEL. — Le système réticulo-endothélial. *Rev. Méd. et Chir. des Mal. du foie, du pancréas et de la rate*, janvier et février 1932, n° 1.
- LEHMANN (W.) et TAMMANN (M.). — Zur immunisatorischen Funktion des retikuloendothelialen Systems. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1926, t. 45, p. 493-95.

- LEHNER (E.) et RAJKA (E.). — Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Rolle der Überempfindlichkeit bei der Entstehung der Hautentzündung. *Klin. Wochschr.*, 26 novembre 1923, t. 2, p. 2200-2.
- LESBRE (Ph.). — Immunisation cutanée antistaphylococcique du lapin par pansements à la toxine neutralisée par la chaleur et le formol. *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 mai 1926, t. 94, p. 222-23.
- LEWIS (W. H.). — The transformation of mononuclear blood cells into macrophages epithelioid cells, and giant cells. *The Harvey Lectures of the Harvey Soc. of New-York*, décembre 1925.
- LIEBERMANN (L. V.). — Selektionshypothese-Versuch einer einheitlichen Erklärung der Immunität, Gewebsimmunität und Immunitätserscheinungen. *Deutsche med. Wochschr.*, 21 mars 1918, t. 44, p. 313-314.
- LINGELSHEIM (W. von). — Aetiologie und Therapie der Staphylokokkeninfektionen. *Berlin, Urban et Schwarzenberg*, 1900.
- LÖB (L.). — Staphylococcal coagulase. *Journ. med. Res.*, 1903, t. 10, p. 407.
- LONG PERRIN (H.). — Untersuchungen über das Verhalten von Staphylokokken verschiedener Herkunft im Organismus des Meerschweinchens. *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1927, t. 58, p. 578-585.
- LOVAGLIO (R.). — Il R. E. nelle setticemie stafilococciche. *Fol. med.*, 1926, t. 12, p. 369-375.
- LUBARSCH (O.). — Zur Klärung des Krankheits- und Entzündungsbegriffs. *Berl. Klin. Wochschr.*, 19 novembre 1917, t. 54, p. 1125-1131.
- Zur Kenntnis der Makrophagen (Reticulo-endothelialen System). *Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges.*, 1921, p. 63.
- Referat über die Entzündung. *Verh. d. Deutsch. Pathol. Ges.*, avril 1923, t. 19, p. 3-18. *Centralbl. f. allg. Pathol. u Anat.*, 33, Ergänzungsheft.
- LÜCKING BERNHARDT. — Über die Methoden zur Bestimmung der Pathogenität der Staphylokokken unter besonderer Berücksichtigung der Blutplasmakoagulation. *Thèse de la Faculté de Bonn*, 1937.
- LYONS CHAMP. — Antibacterial immunity to staphylococcus pyogenes. *Brit. Journ. Exp. Path.*, octobre 1937, t. 18, p. 411.
- MACAIGNE (M.). — *Nouveau traité de médecine*. Roger-Widal-Teissier, 1920, fasc. I, p. 262-278.
- MAGRASSI (F.). — L'immunità locale, tissulare, cellulare. *Boll. Inst. Sieroterap., Milan*, 1935.

- MALLORY (T.) et MARBLE. — Locale immunization of rabbits to cutaneous infection with staphylococcus aureus. *Journ. exp. Med.*, 1925, t. 42, p. 465.
- MANWARING (W.). — The basic concepts of immunity. *Journ. of Imm.*, sept. 1926, t. 12, p. 177-184.
- Renaissance of pre-Ehrlich Immunology. *Journ. of Imm.*, 1930, t. 29, p. 155.
- L'immunologie après Ehrlich. *Science*, 1931, t. 74, p. 324.
- MARCHAND (F.). — Über den Entzündungsbegriff. *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 11 oct. 1921, t. 234, p. 245-306.
- Die Entwicklung des Entzündungsbegriffes in den letzten 50. Jahren. *Med. Klin.*, 17 septembre 1922, t. 18, p. 1207-1209.
- MASSIMELLO (F.). — Les équilibres de défenses immunitaires de l'organisme. Note : Infection expérimentale par le staphylocoque chez le cobaye à régime avitaminique. *Boll. Societ. intern. Microb.*, 1932, t. 4, p. 128.
- MAUTE (A.). — Thérapeutique spécifique des infections staphylococciques. *Presse Méd.*, 16 février 1924, p. 148-149.
- MAXIMOW (A.). — Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. *Arch. mikrosk. Anat.*, 1923, t. 97, p. 283.
- The morphology of the mesenchymal reaction. *Arch. of path.*, 1927, t. 4, p. 557.
- Über die Histogenese der entzündlichen Reaktion und über die Entwicklungsfähigkeiten der ungranulierten Blutleukozyten. *Wien. Klin. Wochschr.*, 1928, t. 47, p. 1609.
- MELENEY (F.). — Infections of skin and the subcutaneous tissue. *Bull. of the N. Y. Acad. of medicine*, 1931, t. 7, p. 349.
- MENKIN (V.). — Studies on Inflammation. I. Fixation of vital dyes by the inflammatory reaction. *Ibid.*, 1931, t. 53, p. 171.
- Studies on inflammation. III. Fixation of a Metal in inflamed areas. *Ibid.*, 1930, t. 51, p. 879.
- Studies on inflammation. IV. Fixation of foreign protein as site of inflammation. *Ibid.*, 1930, t. 52, p. 201.
- Studies on inflammation. V. The mechanism of fixation by the inflammatory reaction. *Ibid.*, 1931, t. 53, p. 171.
- Studies on inflammation. VI. Fixation of trypan blue in inflamed areas of frogs. *Ibid.*, 1931, t. 53, p. 179.
- Studies on inflammation. VII. Fixation of bacteria and of particulate matter by the great omentum. *Ibid.*, 1931, t. 53, p. 647.
- Studies on inflammation. VIII. Inhibition of fixation by urea. A further study on the mechanism of fixation by the inflammatory reaction. *Ibid.*, 1932, t. 56, p. 157.

- Studies on inflammation. IX. A factor in the mechanism of invasiveness by pyogenic bacteria. *Ibid.*, 1933, t. 57, p. 977-991.
- Studies on inflammation. X. The Cytological Picture of an Inflammatory Exsudate in relation to its Hydrogen ion Concentration. *Amer. Journ. Path.*, 1934, t. 10, p. 193.
- Further Studies on Mechanism of Invasiveness by pyogenic Bacteria. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1934, t. 32, p. 162.
- Studies on inflammation. XI. Invasiveness and virulence in relation to resistance. *Journ. inf. Diseases.*, 1936, t. 58, p. 81.
- Studies on inflammation. XII. Mechanism of increased capillary permeability. A critique of the histamine hypothesis. *Journ. of Exp. Med.*, 1936, t. 64, p. 485-502.
- Mechanism of increased capillary permeability in Inflammation. *Amer. Journ. Path.*, juillet 1937, t. 13, p. 632.
- Studies on inflammation. XIV. Isolation of the factor concerned with increased capillary permeability in injury. *Journ. of Exp. Med.*, 15 janvier 1938, n° 67-n° 1, p. 129.
- XV. Concerning the mechanism of cell migration. XVI. On the formation of a chemotactic substance by enzymatic action. *Journ. of Exp. Med.*, 15 janvier 1938, n° 67-n° 1, p. 145 et p. 163.
- MENKIN (V. et M.). — Studies on inflammation. II. A measure of the permeability of capillaries in an inflamed area. *Ibid.*, 1930, t. 51, p. 285.
- MENKIN (V.) et WALSTON (H.). — Role of Coagulating Principle of *Staphylococcus aureus* in Relation to Invasiveness of this Microorganism. *Proceed. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1935, t. 32, p. 1259.
- MENKIN (V.) et WARNER (C.). — Studies on inflammation. XIII. Carbohydrate metabolism-local acidosis, and the cytological picture in inflammation. *Amer. Journ. Path.*, 1937, t. 13, p. 25.
- MERCIER (P.). — *L'anatoxine staphylococcique et le traitement des affections à staphylocoques*. Thèse Faculté de Médecine. Paris, 1937.
- MERKLEN. — Le système réticulo-endothélial. *Paris Médical*, 28 juillet 1928.
- METALNIKOV (S.). — Phagocytose et réactions des cellules dans l'immunité. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1924, t. 38, p. 787-826.

- METALNIKOV (S.). et TOUMANOFF (K.). — Réaction des cellules et phagocytose chez le cobaye normal et immunisé. *Ann. Inst. Pasteur*, nov. 1925, t. 39, p. 909-923.
- METCHNIKOFF (E.). — *L'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, 1901.
- Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentelle Grundlagen in *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen*, par Kolle-Wassermann, 1913, t. 2, p. 655.
- MEYER (H.). — Weitere Untersuchungen über die Bedeutung des Reticulo-endothels für die Immunität. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1926, t. 106, p. 124-150.
- MILLER (C. P.). — Untersuchungen über die sogenannte lokale Immunität bei experimenteller Staphylokokken Infektion der Haut. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1927, t. 107, p. 253-264.
- MINETT (F. C.). — Staphylococcus infections in animal with special reference to toxoid in preventive and curative treatment. *Vet. Rec.*, 1937, n° 49, p. 179-186.
- MINETT (F. C.). — Staphylococcus antitoxin in the blood and milk of cows and other animals. *Journ. comp. Patho. Ther.*, 1937, t. 50, p. 173.
- MITTERMAIER (R.). — Phagocytose und Zellimmunität. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1924, t. 93, p. 240-244.
- MOELLENDORF (von W.). — Die Bedeutung von sauren Kolloïden und Lipoiden für die vitale Farbstoffbindung in den Zellen. *Arch. mikrosk. Anat.*, 1918, t. 90, p. 503.
- Entstehung der Entzündungsleukocyten. *Klin. Wochschr.*, 1928, t. 52, p. 2481.
- Die Speicherung saurer Farben in Tierkörper-ein physikalischer Vorgang. *Kolloïd Z.*, 1936, p. 18-81.
- MOLLO (L.). — Ricerche sull'equilibrio delle difese immunitarie e sulla elettività de localizzazione nell'infezione sperimentale da stafilococco piogeno in seguito a trapianti successivi di rene in rene. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1933, t. 11, p. 893.
- MOMMSEN (H.). — Reaktionsweisen der Leukocyten bei Infektionen. *Klin. Wochschr.*, 1933, n° 25, p. 981.
- MONTANT (R.) et Dervaz (G.). — L'anatoxine staphylococcique. *Schweiz. med. Wochschr.*, 11 déc. 1937, p. 1181.
- MOON (V.). — Über den Mechanismus der akuten Entzündung. *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 1935, t. 294, p. 465.
- MULLER (L.). — « Hémophagie des staphylocoques ». *C. R. de la Soc. de biol.*, 1927, t. 97, n° 26, p. 900-902.

- MURAMOTO (M.). — « Recherches sur les germes pyogènes de la peau. — II. Différences dans les propriétés et la virulence des staphylocoques de diverses pyodermies ». *Japan, Journ. dermat. and urol.*, 1936, t. 39, p. 389.
- NAGEOTTE (J.). — Sur l'origine de la substance conjonctive. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1919, t. 82, p. 277-280.
- NAGEOTTE (J.). et GUYON (L.). — Considérations générales sur la trame conjonctive. *Arch. de Biol.*, 1931, t. 41, p. 1-35.
- NAKAHARA (W.). — The fonction of macrophages in local resistance to bacterial infections. *Journ. Exp. Med.*, 1925, t. 42, p. 203.
- NANNI (C.). — Etude expérimentale sur l'importance de la peau dans la formation des agglutinines pendant l'immunisation générale. *Boll. sez. Ital. Soc. intern. Microb.*, 1935, t. 7, p. 252.
- NEGRO (G.). — Immunita nell'antafilassi. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. 16, p. 213.
- NEISSER (M.). — *Die Staphylokokken in Handbuch der pathologischen Mikroorganismen*, par Kolle-Wassermann, 1928.
- NELIS (P.). — Production expérimentale de paralysies périphériques par la toxine staphylococcique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1934, t. 147, n° 34, p. 716.
- L'immunité antitoxique staphylococcique. *Revue d'Immunologie*, mars 1935, t. I, n° 2, p. 152.
- Infection expérimentale et immunité antitoxique staphylococcique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. 118, n° 14, p. 1384.
- Essai comparatif de production d'antitoxine staphylococcique au moyen de deux anatoxines de pouvoir antigène très différent. *Ibid.*, 1937, n° 15, p. 128.
- NELIS (P.). et BONNET (H.). — Mécanisme d'action de la toxine staphylococcique injectée dans le canal rachidien (région sous-occipitale) du lapin. *Ibid.*, t. 118, n° 2, p. 136.
- NELIS (P.) et BOUCKAERT. — Action cardiaque de la toxine staphylococcique chez le lapin et chez le chien. *Ibid.*, 1933, t. 113, n° 26, p. 1157.
- NELIS (P.) et PICARD (E.). — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. Etude anatomo-pathologique des lésions aiguës provoquées par ce poison. *Ibid.*, 1933, t. 113, p. 1321.
- Sur la toxicité de certains mélanges neutres : toxine, antitoxine staphylococciques. *Ibid.*, 1935, t. 120, n° 34, p. 610.

- NELIS (P.) et PONCELET. — L'antitoxine staphylococcique naturelle chez l'homme. *Ibid.*, 1935, t. 118, n° 4, p. 312.
- NELIS (P.) et BLANKOFF (B.). — Production de l'antitoxine chez les ostéomyélitiques traités par l'anastaphylotoxine. *Ibid.*, 1936, t. 123, p. 1121.
- NETER (E.). — Fibrinolytic, anticoagulating, and plasmacotting properties of staphylococci. *Journ. of Bact.*, sept. 1937, t. 34, p. 243.
- NEUFELD (F.). — Die Bedeutung der Haut für Immunität und Immunisierung. *Münch. Med. Wochschr.*, 1928, t. 50, p. 2140.
- NEUFELD (F.) et MEYER (M.). — « Rôle de l'endothélium réticulaire dans l'immunité ». *Zeitschr. f. Hyg.*, 1924, t. 103, p. 595-606.
- NICOLLE (M.) et CESARI (C.). — Etudes sur les staphylocoques dorés. *Ann. Inst. Pasteur*, 1914, t. 28, p. 210.
- La phagocytose. *Ibid.*, t. 36, p. 669.
- NIRENSTEIN (E.). — Über das Wesen der Vitalfärbung. *Pflügers Arch.*, 1920, t. 179, p. 233.
- NODAKE (R.). — Einige Versuche zur Gewebs-antiseptie bei Staphylokokkeninfektionen. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 10 juin 1925, t. 95, p. 289-294.
- NOEL (R.), DECHAUME (J.), CROIZAT (P.) et GUICHARD (A.). — Le système réticulo-endothélial normal et pathologique. *Journ. méd. de Lyon*, 20 déc. 1932, n° 311.
- NOGARA (G.). — Contributo allo studio del potere battericide del sangue verso lo stafilococco. *Atti. e Mem. d. Soc. di Chir.*, 1934, n° 16, p. 1495.
- NORDMANN (M.) et REUTLER (A.). — « Facteurs qui influencent l'émigration leucocytaire dans l'inflammation cutanée ». *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 1930, t. 279, p. 45.
- NYE (R.) et PARKER (F.). — Tissue reactions in rabbits following intravenous injection of bacteria. *Amer. Journ. Path.*, 1930, t. 6, p. 381.
- OBERLING (Ch.). — Le système réticulo-endothélial. *Ann. Anat. Path.*, 1924, t. I, p. 87-105.
- O'BRIEN (R. A.). — Discussion on immunity. *Brit. Journ. Med.*, 13 déc. 1924, n° 3337, p. 1095-1099.
- Certain practical aspects of immunity. *Ibid.*, 26 nov. 1927, n° 3490, p. 975-978.
- ÖLLER (H.). — Über die Bedeutung der Zellfunktion bei Immunitätsvorgängen. *Deutsche. Med. Wochschr.*, 1923, t. 49, p. 1287.
- Über die Bedeutung reaktiver entzündlicher Vorgänge bei bakteriellen Allgemeininfektionen. *Münch. Med. Wochschr.*, 1924, t. 71, p. 218.

- ØRSKOV (J.). — Observations sur les propriétés phagocytaires des endothéliums capillaires. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 93, p. 959.
- OHASHI (S.) et HONG (L. Y.). — Beitrag zur Kulturmethode der Staphylokokken für die Gewinnung von Filtratgift. *Journ. Schanghai Sc. Inst.*, juillet 1937, t. 4, p. 83.
- OPIE (E.). — The fate of antigen (protein) in an animal immunized against it. *Journ. exp. Med.*, 1^{er} mai 1924, t. 39, p. 659-675.
- Inflammation and immunité. *Journ. of Imm.*, 1929, t. 17, p. 329.
- PANNEQUIN (Chr.). — Contribution à l'étude de la vaccination par l'anatoxine staphylococcique. Thèse Doct. Méd. Lille, 1937.
- PANTON (P. N.). — Staphylococcal Infection. *Lancet*, 5 nov. 1932, p. 1019.
- The specific treatment of staphylococcal infections. *Proceed. Roy. Soc. Med.*, 1937, t. 30, p. 515.
- PANTON (P. N.) et VALENTINE (F. C.). — Staphylococcal toxin. *Lancet*, 5 mars 1932, p. 506.
- PARAT (H.). — Les colorations vitales de la cellule animale d'après von Möllendorf. Lect. commentées de monographies étrangères de Biol. Chahine (édit.), Paris, 1926-1927.
- PARISH (H. J.) et CLARK (W. H.). — Staphylococcal toxin and antitoxin. *Journ. Path. Bact.*, 1931, t. 34, p. 593, et 1932, t. 35, p. 251.
- PARKER (J.) et BANZHAF (E.). — Production of staphylococcus antitoxin in horses. *Journ. of Imm.*, 1927, t. 13, p. 215.
- PARKER (J. T.) et GUNTHER (A.). — Differentiation between certain toxic properties of filtrates of hemolytic staphylococcus aureus. *Journ. exp. Med.*, sept. 1931, t. 54, p. 315.
- PASCHKIS (K.). — Zur Biologie des retikulo-endothelialen Apparates. *Zeitschr. f. ges. exp. Med.*, 1924, t. 43, p. 175.
- PERAGALLO ITALO. — Sulla possibile identificazione di eventuali tipi immunologici della stafilococco. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1937, t. 18, p. 577.
- Ricerche ed osservazioni sulla anatossina stafilococcica. *Boll. Ist. Sieroterap. Milan*, sept. 1937, t. 16, p. 582.
- PETTERSSON (A.). — Über die Immunität gegen die pyogenen Infektionserregern. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1930, t. 68, p. 304.
- Les bactériolysines B et l'immunité contre les microbes influencés par elle. *Revue d'Immunologie*, 1936, t. 2, n° 3, p. 288.

- Weitere Untersuchungen über die Immunität gegen die pyogenen Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 15 oct. 1937, t. 91, p. 366.
- PIANESE. — Il sistema reticolo-endotheliale. *Arch. di Soc. Biolog. Napoli*, 1925, t. 7, p. 446-477.
- PICKOF (F. L.). — Studies in comparative immunity. — I. Resistance of the frog to staphylococcus aureus. *Journ. inf. Diseases*, mars 1923, t. 32, p. 232-242 ; — II. Relative importance of the liver and spleen in destruction of foreign blood cells in rabbits. *Ibid.*, sept., 1923, t. 33, p. 231-235.
- PIKE (R. M.). — The depression of phagocytosis products of staphylococci. *Journ. of Imm.*, 1934, t. 26, p. 69.
- PILOT (I.) et AFREMOW (M. L.). — Studies of staphylococcal filtrates: Demonstration of an exotoxin by skin tests in man and its neutralisation by antitoxic serum. *Journal. Amer. Med. Assoc.*, 17 sept. 1927, t. 89, n° 12, p. 939.
- PODETTI (V.). — Equilibri delle difese immunitarie dell'organismo: Infezione sperimentale da stafilococchi nel coniglio sotto narcosi da cloroformio. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1934, t. 12, p. 250.
- POPESCO (C.). — Du pouvoir empêchant des plaquettes sanguines sur la staphylolysine. *C. R. de la Soc. de biol. (Soc. roumaine)*, 19 avril 1923, t. 89, p. 259.
- PRIEBRAM (E.). — *Über Bakterienhämotoxin (lysine) und Antihämotoxine in Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen, par Kolle et Wassermann*, 1906, t. 7, p. 291.
- PRÖSCHER. — Über Antistaphylokokkenserum. *Deutsch. Med. Wochschr.*, mars 1903, n° 11, p. 195-196.
- Über die Künstliche Immunität gegen Staphylokokken. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 22 août 1903, t. 34, p. 437-445.
- PUGNANI (E.). — Sul compartamento della intradermoreazione da stafilococco nella cavia in pianura e in alta montagna in rapporto alle radiazioni solari. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1931, t. 7, p. 857.
- RAKIETEN (M. L.) et RAKIETEN (T. L.). — Relationships between staphylococci and bacilli belonging to the subtilis group as shown by bactériophage absorption. *Journ. of. Bact.*, sept. 1937, t. 34, p. 285.
- RAIGA. — Deux septicémies à staphylocoques guéries depuis 4 à 5 ans. Le processus de la guérison naturelle et son utilisation thérapeutique. *Soc. des Chirurgiens de Paris*, 5 fév. 1937.

- Les inoculations intraveineuses de bactériophage ; quelques renseignements fournis par l'étude de 106 cas d'ostéomyélites et de septicémies à staphylocoques. *Concours Médical*, 12 mars 1937, n° 10, p. 905.

RAMON (G.). — Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine). *C. R. de la Soc. de biol.*, 1923, t. 177, p. 1338.

- Essai sur l'immunité antitoxique. De l'influence des injections d'antigènes microbiens non spécifiques sur la production des antitoxines. *Ibid.*, 1929, t. 100, p. 23.

- Essai sur l'immunité antitoxique. De l'aptitude des animaux à la production des antitoxines. *Ibid.*, 1929, t. 100, p. 485.

- Essais sur l'immunité antitoxique. Sur le rôle des antigènes spécifiques et non spécifiques et des réflexes conditionnels dans la production des antitoxines. *Ibid.*, 1929, t. 100, p. 487.

- Essais sur l'immunité antitoxique. Sur la chute du pouvoir antitoxique après l'injection d'antigène spécifique et sur la signification de la « phase négative » au cours des vaccinations. *Ibid.*, 1929, t. 100, p. 783.

- Essais sur l'immunité antitoxique. De l'influence des saignées sur la production de l'antitoxine chez le cheval au cours de l'hyperimmunisation. *Ibid.*, 1929, t. 101, p. 23.

- Essais sur l'immunité antitoxique. Contribution à l'étude de l'origine et de la nature des antitoxines. *Ibid.*, 1929, t. 102, p. 287.

- Contribution à l'étude de l'origine et de la nature des anticorps en général. *Ibid.*, 1929, t. 102, p. 379.

- A propos d'une hypothèse sur l'origine et la nature des antitoxines et des anticorps en général. *Ibid.*, 1929, t. 102, p. 381.

- Sur la constitution et sur l'origine des antitoxines. *The Japan Medical World (Tokio)*, 1930, t. 10, p. 66.

- Sur l'immunisation antitoxique et la production des antitoxines. Les mélanges d'antigène spécifique et de substances non spécifiques (tapioca, chlorure de calcium, etc...). *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1931, t. 47, p. 339.

- Essais sur l'immunité antitoxique. De la formation et de l'origine des antitoxines. *IV^e Congrès de la Section Italienne de la Société internationale de Microbiologie, Milan*, octobre 1932.

- Essais sur l'immunité antitoxique. *Presse Méd.*, sept. 1933, n^{os} 71-74.
- Sur l'immunité antitoxique naturellement acquise. Son existence, son mécanisme. *Revue d'Immunologie*, juillet 1936, t. 2, n^o 4, p. 305.
- RAMON (G.), BOCAGE (A.), BOIVIN (A.), MERCIER (P.) et RICHOU (R.). — A propos de l'anatoxine staphylococcique purifiée par l'acide trichloracétique et de ses propriétés immunisantes et thérapeutiques chez les malades atteints de staphylococcies cutanées. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, n^o 2, p. 93.
- RAMON (G.), BOCAGE (A.), RICHOU (R.) et MERCIER (P.). — L'anatoxine staphylococcique et son emploi dans le traitement spécifique de certaines affections dues au staphylocoque. *Presse Méd.*, 17 juillet 1935, n^o 57.
- L'anatoxine staphylococcique dans le traitement des affections dues au staphylocoque. *Presse Méd.*, 1^{er} et 19 février 1936, n^o 10 et n^o 15.
- Etude sérologique et clinique de l'immunité dans l'anatoxithérapie staphylococcique. Résultats. Conséquences. *Revue d'Immunologie*, 1936, t. 2, n^o 6, p. 551.
- RAMON (G.), BOCAGE (A.), BOIVIN (A.), MERCIER (P.), RICHOU (R.) et DEFRANCE (M.). — L'anatoxithérapie spécifique des affections staphylococciques. *Presse Méd.*, 16 et 23 juin 1937, n^o 48 et n^o 50.
- RAMON (G.), BOIVIN (A.) et RICHOU (R.). — L'anastaphylotoxine purifiée par l'acide trichloracétique et la production d'antitoxine staphylococcique chez l'animal. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, n^o 22, p. 88.
- RAMON (G.), BONNET (H.), NELIS (P.) et RICHOU (R.). — Sur la production du sérum antistaphylococcique. *Ibid.*, 4 juillet 1936, t. 122, p. 1002.
- RAMON (G.), DJOURLITCH (M.) et RICHOU (R.). — Sur l'immunité antistaphylococcique provoquée par l'anatoxine et par différents antigènes vis-à-vis de l'infection expérimentale par le staphylocoque. *Ibid.*, 11 juillet 1936, t. 122, p. 1160.
- RAMON (G.), ERBER (Mlle) et RICHOU (R.). — Sur la présence simultanée d'antitoxine staphylococcique et d'antitoxine diphtérique d'origine naturelle chez le singe. *Ibid.*, 1936, t. 121, n^o 4, p. 285.
- RAMON (G.), GERNEZ (Ch.), BOIVIN (A.) et RICHOU (R.). — L'activité immunisante de l'anatoxine staphylococcique purifiée (par l'acide trichloracétique) employée à titre préventif chez l'homme. *Ibid.*, 1937, n^o 2, p. 90.

- RAMON (G.), GERNEZ (Ch.), RICHOU (R.) et PANNEQUIN (Chr.). — Développement de l'immunité antitoxique au cours de l'anatoxithérapie chez l'homme. *Ibid.*, 1936, t. 123, p. 568.
- Recherches sur le développement de l'immunité antitoxique et sur les conditions optima de l'immunisation dans l'anatoxithérapie staphylococcique chez l'homme. *Revue d'Immunologie*, 1936, t. 2, n° 6, p. 566.
- RAMON (G.), NELIS (P.) et RICHOU (R.). — Production de l'immunité chez le lapin, au moyen d'instillations de toxine staphylococcique dans le sac conjonctival. Nature de cette immunité. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. 118, n° 8, p. 738.
- RAMON (G.) et RICHOU (R.). — L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez le cobaye et chez le lapin, suivant leur provenance, leur habitat, leur race. Conséquences théoriques et pratiques. *Ibid.*, 1936, t. 121, n° 7, p. 621.
- Sur la production de l'antitoxine staphylococcique chez le cheval. Influence de l'état d'immunité naturelle et du rapprochement des injections d'antigène. *Ibid.*, 1937, n° 4, p. 315.
- Sur l'immunisation expérimentale au moyen de staphylocoques vivants et pathogènes. *Ibid.*, 1937, n° 22, p. 792.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et DESCAZEUX (J.). — Sur la présence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *Ibid.*, 1935, t. 119, n° 25, p. 1070.
- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *Revue d'Immunologie*, 1935, t. 1, n° 5, p. 401.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et DJOURICHITCH (M.). — Sur l'influence des conditions de vie dans l'acquisition de l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le cobaye. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 121, n° 15, p. 1559.
- Nouvelles recherches sur l'immunité antistaphylococcique naturellement acquise chez le cobaye. *Ibid.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 606.
- Du rôle de l'infection staphylococcique et de la contagion dans l'acquisition de l'immunité antitoxique spécifique. Démonstration expérimentale. *Ibid.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 611.
- Sur l'immunité antistaphylococcique provoquée par l'anatoxine staphylococcique et par différents antigènes vis-à-vis de l'infection expérimentale par le staphylocoque. *Ibid.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1164.

- Sur l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le cobaye et chez le lapin. Etude expérimentale. *Revue d'Immunologie*, 1936, t. 2, n° 4, p. 375.
- Sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique à l'égard de l'infection par le staphylocoque virulent. Démonstration expérimentale. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1164. *Deuxième Congrès de Microbiologie, Londres*, 1936 ; *Revue d'Immunologie*, 1936, t. 2, n° 5, p. 482.
- Influence de l'immunité antistaphylococcique naturelle sur le développement de l'immunité artificiellement provoquée par l'anatoxine spécifique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, n° 3, p. 200.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et LUPU (A.). — Etude comparée de diverses immunités antitoxiques d'origine naturelle chez le cheval. *Ibid.*, 1936, t. 121, n° 6, p. 521.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et ROUCHDI (M.). — Valeur antigène intrinsèque et activité immunisante de l'anatoxine staphylococcique. *Ibid.*, 1937, n° 23, p. 970.
- RAMON (G.), RICHOU (R.) et STAUB (A.). — L'immunisation au moyen de microbes vivants : Bacille diphtérique, Staphylocoque. Bactéridie charbonneuse additionnés de substances adjuvantes. *Revue d'Immunologie*, 1937, t. 3, n° 25, p. 389.
- RANVIER (L.). — De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans les tissus enflammés. *C. R. Acad. des Sc.*, 1891, t. 112, p. 922.
- REDFIELD (C. L.). — Origin of immunity. *N. Y. Med. Journ.*, 12 juillet 1919, t. 110, p. 45-48.
- Rédacteur du « *British Medical Journ.* ». — The immunology of staphylococcal infections, 30 oct. 1937, p. 860.
- REME (G.). — Über Hautreaktionen Staphylokokkenfiltraten. Ein Beitrag zur Frage der Dick'schen Reaktion. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1930, t. 69, p. 25.
- RENZI (de S.). — Rapport de la Commission chargée d'examiner le mémoire présenté par M. NELIS et intitulé : « Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique et de ses dérivés, antitoxine et anatoxine staphylococciques ». *Bull. Acad. Roy. de Méd. de Belgique*, 1935, t. 15, p. 508.
- « Action des autolysats leucocytaires sur le pouvoir antigénique de l'anatoxine staphylococcique ». *Bollet. Soc. intern. di micro. de Sez. Ital.*, 1935, t. 7, p. 369-374.
- RIBEIRO (G. N.). — Introduçao ao estudo da anatoxina estaphylococcica em cirurgia. *Rev. med. cirurg. do Brazil*, sept. 1937, t. 45, p. 199.

- RICE (R. A.). — Inflammation in resistance to infection. *Arch. of pathology*, août 1936, p. 228.
- RICH (A.) et Mc KEE (C.). — A study of the character and degree of protection afforded by the immune state independently of the leucocytes. *Bull. J. Hopkins Hospital*, 1934, t. 54, p. 277.
- RICHOU (R.). — Antitoxine d'origine naturelle chez le rat, la poule et le pigeon. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1936, t. 123, p. 741.
- Les variations de l'immunité et de la production d'antitoxine spécifique chez deux groupes de lapins traités par les mêmes échantillons d'anatoxine staphylococcique. *Ibid.*, 1937, t. 126, p. 566.
- RICHOU (R.) et MERCIER (P.). — Rapprochement des injections d'anatoxine staphylococcique et développement de l'immunité antitoxique chez le lapin. *Ibid.*, 1937, n° 3, p. 202.
- La courbe d'antitoxine staphylococcique chez les lapins immunisés au moyen de l'anatoxine spécifique. *Ibid.*, 1937, n° 10, p. 898.
- RIEUX (J.). — Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les divers états pathologiques. *Folia haematologica*, vol. 10, p. 209.
- RIGANO-IRREA et NICIOTTI. — Il comportamento delle perossidasi dei leucociti in szguito ad intaduzione endoperitoneale di tossine stafilococciche. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1933, t. 11, p. 529.
- RIGDON (R. H.). — Early lesions following intravenous administration of filtrable toxin ; study on dog and rabbit. *Arch. of Path.*, 1935, t. 20, p. 201.
- Inhibitory action of sodium chloride on skin necrosis produced by staphylococcus toxin. *Ibid.*, 1936, t. 32, p. 729.
- A Study of immunity to staphylococcal toxin in the albinos rat. *Journ. lab. a clin.*, 1937, t. 22, p. 1141.
- The effect of staphylococcus antitoxin on rabbits given broth cultures of staphylococci intravenously. *Ibid.*, 1937, t. 23, p. 159.
- Staphylococcic Immunity ; résumé of experimental and clinical Studies. *Arch. of Path.*, 1937, t. 24, p. 233.
- ROBERTS (E. F.). — The R. E. S. and antibody production I. The appearance of antibody in the circulation. *Journ. of Imm.*, 1929, t. 16, p. 137-149.
- The R. E. S. and antibody production. II. The disappearance of antigen from the circulation. *Ibid.*, 1929, t. 17, p. 273-278.

- The reticulo endothelial System and antibody production. *Ibid.*, 1929, t. 16, p. 137.
- RODET (A.) et COURMONT (J.). — Etude sur les produits solubles favorisants, sécrétés par le staphylocoque pyogène. *C. R. de la Soc. de biol.*, 24 mars 1890, t. 43, p. 192.
- ROGER (G. H.). — *Notions générales sur les infections. Nouveau traité de médecine Roger Widal Tessier*, 1920, fasc. 1, p. 1-98.
- ROSENBACH (F. J.). — Zur Lehre der Infektions und Reaktionsvorgänge bei Staphylokokken und Streptokokkenherden bei Menschen. Topographische Markierungen. *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 19 sept. 1921, t. 233, p. 71-95.
- ROSENBÜRG. — Die Bedeutung der Antistaphylolysinreaktion. *Arch. Klin. Chirug.*, 1922, t. 120.
- ROSENTHAL (W.). — Phagocytose durch Endothelzellen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1921, t. 31, p. 372.
- ROSENTHAL (F.) et FISCHER (M.). — « S. R. E. et immunité ». *Klin. Wochschr.*, 1922, p. 221.
- RÖSSLE. — Referat über Entzündung. *Cbl. f. allg. Path. und path. Anat.*, 1923, suppl. au t. 33, p. 18.
- ROUSLACROIX (A.). — *Nouvelle vue d'ensemble sur le S. R. E.* Paris, Vigot Frères, 1931.
- ROUSLACROIX (A.) et GIRAUD (E.). — Septicémie à staphylocoques mortelle ; haute virulence du germe pour le lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1927, t. 96, n° 1, p. 47-49.
- RUBINSTEIN (P.). — Die Bedeutung des retikuloendothelialen Apparates bei Infektions-Krankheiten. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. 16, p. 685.
- RUSS (W. K.). — Die Toxine und Antitoxine der pyogenen Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 2 juillet 1916, t. 80, p. 220.
- RYLE (J.). — Staphylococcal infection ; pronostication and treatment of the staphylococcal fever. *Guy's Hosp. Rep.*, 1930, t. 80, p. 137-152.
- SABOURAUD (R.). — Etude iconographique de la pustule staphylococcique et des lésions dérivées d'elle. Les infections folliculaires chroniques du staphylocoque (les Sycosis). *Ann. de Dermat. et de Syphilig.*, janv. 1926, t. 7, p. 1-18.
- SACHS (H.). — Probleme der pathologischen Physiologie in Lichte neuerer immunbiologischer Betrachtung. *Wien. Klin. Wochschr.*, 29 mars, 1928, t. 41, p. 437-438 ; 5 avril, 1928, t. 41, p. 489-493.

- SACHS (H.) et CÆTTINGEN (Kj.). — Zur Biologie des Blutplasmas. *Münch Med. Wochschr.*, 25 mars 1921, t. 68, p. 351-353.
- SACKS (B.). — The R. E. S. *Physiol. Rev.*, 1922, vol. 2, p. 38.
— The R. E. S. *Ibid.*, 1926, vol. 6, n° 3, p. 504.
- SALIMBENI (A. T.). — La destruction des microbes dans le tissu sous-cutané des animaux hypervaccinés. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1898, t. 7, p. 122.
- SAVINO (E.). — Anticorps du sérum antistaphylococcique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1932, t. 109, p. 328.
- SAXL (P.). — Über die Beziehungen des R. E. S. zur Antikörperbildung und zu den Heilungsvorgängen bei Sepsis. *Seuchenbekämpfung*, 1927, t. 4, p. 159 et p. 230.
- SAXL (P.) et DONATH (F.). — Bactericidie der Gewebe. *Klin. Wochschr.*, 2 juillet 1927, t. 6, p. 1273-1274.
- SBARSKY (B.) et NIKOLAJEW (K.). — Contributions to the knowledge of the phenomena of immunity. *Journ. de biol. et de Méd. expér.* (en russe), 1927, t. 5, n° 15.
- SCHAAF (F.) et ROBERT (P.). — Der Antigengehalt von Staphylococcus aureus, Kulturfiltraten. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 30 mars 1937, t. 90, p. 192.
- SCHMIDT (H.). — Die Auswertung von Staphylokokkentoxoid. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 10 août 1937, t. 91, p. 75.
- SCHMIDT (Ott.). — Über den Eindringen von Infektionserregern in die regionären Lymphdrüsen und den Blutkreislauf nach kutaner Infektion. Ein Beitrag zur Frage der lokalisierten und der Allgemeininfektion. *Zeitschr. f. Hyg.*, 1927, t. 107, p. 441-452.
- SCHMIDT (A.) et TULTSCHINSKAJA (K.). — Biochemische Beiträge zur Immunitätsforschung III. Verteilung der Immunkörper nach den Serumeissfraktionen. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1933, t. 79, p. 311.
- SCHOTTMULLER (H.). — II. Die Staphylokokkenerkrankungen in der Medizin. *Verh. D. Kongr. f. inn. M.*, 1925.
- SCHULEMANN (W.). — Vitale Färbung mit sauren Farbstoffen. *Bioch. Zeitschr.*, 1917, t. 80.
— Zur Biologie des Retikulo-endothels. *Deutsche. med. Wochschr.*, 1927, t. 53, p. 149.
- SCHWARTZ (G.). — La toxine staphylococcique. Thèse Faculté Méd. Paris, 1937.
- SDBRAVSMISLOF (W.). — « Sur le problème de l'immunité ». *Journ. de Microbiol.*, 1926, t. 3 (en russe).

- SEEMANN (G.). — « Au sujet des relations entre lymphocytes, monocytes et histiocytes, en particulier dans l'inflammation ». *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, 1930, t. 85, p. 303.
- SEIFFERT (W.). — Untersuchungen über den Einfluss des retikulo-endothelialen System auf den Ablauf der Infektion, die Entstehung der Immunität und den chemotherapeutischen Effekt. *Cbl. f. Bakt. I. Orig.*, 1929, t. 110, p. 232.
- SEMENOFF. — Nouvelle méthode de coloration vitale. *Bull. d'Hist. Appl.*, 1933, t. 10, p. 129.
- SHIMOTSUMA (K.). — Experimentelle Untersuchungen über die locale Immunität der Bauchhöhle. *Journ. Orient. Méd.*, 1926, t. 5, p. 67-68.
- SHWARTZMAN (G.). — *Phenomenen of local tissue reactivity and its immunological, pathological and clinical significance.* New-York, 1937.
- SIEGMUND (H.). — Speicherung durch retikuloendothelien cellulare Reaktion und Immunität. *Klin. Wochschr.*, 1922, t. 1, p. 25.
- SIGERIST (H. E.). — Die historische Entwicklung des Entzündungsbegriffes. *Deutsche med. Wochschr.*, 25 fév. 1927, t. 53, p. 349-352.
- SILVESTRINI (V.). — Sulla virulenza degli stafilococchi. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1937, t. 18, p. 590.
- SIMITCH (T. V.). — Cellules R. E. et anaphylaxie. *C. R. de la Soc. de biol. Paris*, 1926, t. 94, p. 23.
- SIMITCH (T. V.), DJOURICHITCH (M.) et SOLONSKA (L.). — L'immunité locale et la vaccination par voie trachéale. *Revue d'Immunologie*, sept. 1936, t. 2, n° 5, p. 465.
- SIMITCH (T. V.) et MRCEVITCH (Sl.). — L'immunité locale et la vaccination antistaphylococcique par voie cutanée. *Revue d'Immunologie*, sept. 1927, t. 3, n° 5, p. 463.
- SINGER. — « S. R. E. et immunité ». *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1925, t. 43.
- SMITH (J. F.). — Factor of immunity in furunculosis. *Brit. Journ. Derm.*, 1936, t. 48, p. 84.
- SOBERNHEIM (G.). — Gewebssimmunität und humorale Immunität. *Schweiz. med. Wochschr.*, 19 juin 1926, t. 56, p. 588-591.
- SOLONSKA (Lydia). — Prilog proucavanju vrednosti antitoxičnog imuniteta kod stafilococcicnih infekcija. *Medic. Pregled*, juillet-août 1937, t. 12, p. 142.
- SPADAFINA (L.). — « A propos du problème de la transformation des fibroblastes en macrophages. Recherches expérimentales ». *Zeitschr. f. Zellf. u. mikrosk. Anat.*, 1933, t. 18, p. 192-216. *Année Biolog.* 1934, t. 38, n° 1, p. 665.

- SPADOLINI (I.). — Quelques aspects fonctionnels du S. R. E. *Le Sang*, 1933, t. 7, p. 653.
- Sur le problème de désintégration cellulaire dans le système réticulo-endothélial. *Ann. Biolog.*, 1933, t. 37, n° 2, p. 413.
- Sur les rapports entre histioïdes, endothélioïdes et plaquettes du sang. *Ann. Biolog.*, 1933, t. 37, n° 2, p. 414.
- SPERANSKY (A.). — Sur le rôle du système nerveux dans le processus inflammatoire. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1930, t. 44, n° 5, p. 571.
- STARKENSTEIN. — Probleme der Entzündung. *Deutsche med. Wochschr.*, 1931, n° 7, p. 263.
- STEINBERG (B.). — Effect of Hyperleukocytosis (Hyperleukocytic preimmunity) on infection. *Proceed. Soc. f. exp. Biol. a Med.*, 1931, t. 29, p. 16.
- STOOKEY (Paul F.) et SCARPELLINO (L. A.). — Specific treatment of staphylococcic infections of the skin. *Arch. of Dermat.*, 1937, t. 36, p. 106.
- STOLZ. — Le traitement des furoncles et des anthrax par l'antitoxine staphylococcique de Ramon. *Le Médecin d'Alsace et de Lorraine*, 4 janvier 1938, n° 22, p. 481.
- STRUBELL (A.) et BÖHME (W.). — Die Partialantigene der Staphylokokken. Beiträge z. Klin. d. Infektionskrank. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 15 déc. 1919, t. 8, fasc. 3, p. 205-221.
- SULLIVAN (F.), NECKERMAN (E.) et CANNON (P.). — The Localization and Fate of Bacteria in the tissues. *Journ. of Imm.*, 1934, t. 26, p. 49.
- SULZBERGER (M.) et RUBIN (G.). — Staphylococcus toxin and Staphylococcus toxoid : A comparison of the skin test reactions and evidence of intracutaneous immunization as shown by skin tests. *Journ. of Imm.*, 1936, t. 30, p. 386.
- TANIGUCHI (T.) et JOOGETSU (M.). — A role of blood platelets against infection. *Japan Journ. of exp. Med.*, 1930, t. 8, p. 55.
- TARASSEVITCH (L.). — L'immunité. Bactériotropines, antiphagines, agressines et antiagressines. *Traité du sang par A. Gilbert et M. Weinberg*, 1921, t. 2, p. 164.
- TCHISTOVITCH (Th.). — Etudes sur la phagocytose. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1900, t. 14, p. 802.
- TEALE (F.). — Some observations on the relative importance of the R. E. Tissues and the circulating antibody in Immunity. I. Bacterial immunity in relation to the role of played by the circulating antibody and the tissues following intravenous introduction of the bacteria. *Journ. of Imm.* 1935, t. 28, p. 133.

- II. Hypersensitiveness and Immunity to foreign proteins
an analysis of the parts played by the tissues and circulating antibody in these two states. *Ibid.*, 1935, t. 28, p. 161.
- TECHOUEYRES (E.). — Tissu conjonctif et milieux intercellulaires. *Biol. Med.*, août-sept. 1933, vol. 23, n° 7.
- Les réactions pathologiques du tissu conjonctif et des milieux inter-cellulaires. *Journ. Phys. et Path. génér.*, 1933, t. 31, p. 33.
- Le tissu conjonctif et les milieux inter-cellulaires. *Ibid.*, 1933, t. 31, p. 100.
- THIEFFRY (St.). — *La toxine staphylococcique*. Thèse Faculté de Méd. Paris, 1937.
- THOMPSON. — Réticulo-endothelial System. *Guy's Hospital Gaz.*, 1936, t. 49, p. 69.
- THOMPSON (R.) et KHORAZO (D.). — Correlated antigenic and biochemical properties of staphylococci. *Journ. of Bacter.*, 1937, t. 34, p. 69.
- THOMSON (D.). — Researches on the mechanical disintegration of germs and other protein substances such as tissues. *Ann. « Pickett-Thomson » Research Labor.* juin 1925, t. 1, p. 275-294.
- THOMAS. — Aspects physiologiques de transformation spontanée des fibrocytes en macrophages. *C. R. Ac. des Sc.*, oct. 1934, t. 199, p. 886-888.
- TIMMERMAN (W. Aeg.). — The assay of staphylococcus antitoxin by the hemolytic method. *Brit. Journ. Exp. Path.*, octobre 1937, t. 18, p. 506.
- Staphylococcentoxoid als geneesmiddel. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1937, t. 2, p. 1725.
- TOOMEY (J.). — Local infection and Immunity ; critical review. *Journ. Pediat.*, mai 1936, t. 8, p. 638-645.
- TOOMEY (J.) et FREEDLANDER (S.). — Further experiences with non specific local cutaneous immunity to *Staphylococcus aureus* ; local non specific protection. *Journ. exp. Med.*, 1931, t. 33, p. 363.
- TOPLEY (W. W. C.) et WILSON (G. S.). — The spread of bacterial infection ; The problem of herd immunity. *Journ. of Hyg.*, mai 1923, t. 21, p. 243-249.
- *The principles of Bacteriology and Immunity*. London, Edward Arnold and Co, ed.
- TOURAINE (A.), RENAULT (P.) et BOYER (P.). — Anémie pernicieuse aplastique après vaccination à l'anatoxine staphylococcique. *Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 13 fév. 1936.

- TRAVASSOS (J.). — Sur l'action de la toxine staphylococcique inoculée directement dans le cerveau du cobaye et du lapin. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, t. 114, n° 30, p. 369.
- Sur une nouvelle méthode de dosage de l'antitoxine staphylococcique. *Soc. de Biol. de Sao-Paulo*, 8 juin 1935, *ibid.*, 1933, t. 114, p. 371.
- TRIVELLINI (A.). — Les lipoides des humeurs et des tissus dans le système des défenses immunitaires de l'organisme. *Boll. Sez. Ital. Societa Intern. di Microbiol.*, 1930, t. 2, p. 461.
- TSUDA (S.). — Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Reaktion der subcutis in Beziehung zum individuellen Immunitätszustand. *Virchow's Arch. d. path. Anat.*, 1923, t. 247, p. 123-130.
- TUFT (L.). — The Skin as an immunological Organ. With results of experimental Investigations and Review of the Literature. *Journ. of Imm.*, 1931, t. 2, p. 85.
- TUSSO (R.) et DOMINGO (P.). — Les anticorps locaux dans les immunités locales. *C. R. de la Soc. de biol.*, 17 février 1923, t. 88, p. 410-412.
- TZANCK (A.) et ANDRÉ (R.). — L'immunité ; le mot, le fait, l'idée. *Revue d'Immunologie*, 1936, n° 11, p. 273.
- TZANCK (A.), KLOTZ (H.-P.) et NEGREANU (Al.). — Contribution à l'étude du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. Résultats, accidents, posologie. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 1936, n° 8, p. 352.
- Etude comparée des résultats cliniques et sérologiques au cours du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine *Ibid.*, 1936, n° 8, p. 355.
- Le mécanisme de la vaccinothérapie antistaphylococcique par l'anatoxine. *Ibid.*, 1936, n° 9, p. 396.
- UNGER. — Neue Untersuchungen über Leukozytose bei Entzündungen. *Deutsche. Med. Wochschr.*, 21 avril 1921, t. 47, p. 457.
- URBAIN (A.). — Essais de vaccination du lapin contre le staphylocoque par la voie cutanée et la voie digestive. *C. R. de la Soc. de biol.*, 6 juillet 1924, t. 91, p. 341-343.
- VAISSIÉ (B.). — Le traitement par l'anastaphylotoxine des infections à staphylocoques en clinique. *Thèse Fac. Méd. Bordeaux*, 1937 (Delmas, édit.).
- VALENTINE (F.-C.). — Further observations on the role of the toxin in staphylococcal infection. *Lancet*, 7 mars 1936, p. 526.

- VAN MECHELEN. — Au sujet de la pathogénie et du traitement de la furonculose des mineurs. *Revue d'Hygiène et de Médecine préventive*, novembre 1936, t. 58, p. 698.
- VELU (H.) et SARTHOU (Ch.). — Pouvoir antigénique des vaccins staphylococciques sodiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1937, n° 7, p. 638.
- VERLENDE (J.). — Recherches expérimentales sur le pouvoir immunisant spécifique du bouillon-antivirus staphylococcique. *Revue belge Soc. Méd.*, 1934, t. 6, p. 817.
- VERNE (J.). — *Le système réticulo-endothélial d'après Aschoff*. Chahine, édit., Paris, 1928.
- VIGUERAT. — Das Staphylokokkenheilserum. *Zeitsch. f. Hyg.*, 1894, n° 18, p. 483.
- VOLK (R.). — Immunitäts-probleme der Haut. *Wien. Klin. Wochschr*, 28 juin 1923, t. 36, p. 457-462.
- WALBACH (G.). — L'anatomie des réactions d'immunité en comparaison avec la théorie d'Ehrlich. *Revue path. Comp.*, 1934, n° 457, p. 1417.
- WALLGREN (A.). — Über die Entzündungszellen. *Acta pathol. et microb. Scand.*, 1930, t. 5 (suppl.), p. 4.
- WASHIMI (K.). — Über die Beziehung zwischen der lokalen Immunität und den histiozytären Zellen. *Transact. Japanese Path. Soc.*, 1923, t. 13, p. 72-73.
- WASSERMANN (A.-V.). — Die Microbiologie und die Immunitätswissenschaft in den letzten 50 Jahren. *Deutsche med. Wochschr*, 5 décembre 1924, t. 50, p. 1682-1686.
- WHERRY (W.-B.). — Phagocytes and Phagocytosis in immunity, in *The newer Knowledge of Bacteriology and Immunology*, 1928, p. 870.
- WIGODTCHIKOFF. — La phagocytose, manifestation physico-chimique. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, février 1930.
- WINIWARTER (H.). — Origine du tissu interstitiel. *Arch. d'Anatomie microsc.*, 1929, t. 25, p. 75.
- WINZELER (H.). — Experimentelle Untersuchungen über orale Immunisierung mit virulenten Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.*, 1922, t. 77, p. 60.
- WILLCOX (W.). — Clinical Immunity. *Lancet*, 1936, t. 231, p. 911.
- WOLFF (L.-K.). — Über die Bactericidie des Blutes und Serums gegenüber Staphylokokken. *Nederl. Tijdschr. Geneesk*, 1926, t. 70, n° 13, p. 1411-1417.
- Über die Baktericidie von Blut und Serum gegenüber Staphylokokken. *Zeitschr. f. Immunitätsf.* 1927, t. 50, p. 543-558.

- Über die Virulenz von Backterien. I Die Virulenz von Staphylokokken. *Ibid.*, 1929, t. 62, p. 1-27.
- WOLFF-EISNER (A.). — Die Bedeutung der Haut für Immunität und Immunisierung. *Münch. Med. Wochschr.*, 1928, t. 45, p. 1910.
- WRIGHT (J.). — Staphylococcal leucocidin and antileucocidin. *Lancet*, 1936, 2 mai, p. 1002.
- WRIGHT (A. E.) et DOUGLAS (S. R.). — On the action exerted upon the staphylococcus pyogenes by human blood fluids, and on the elaboration of protective elements in the human organism in response to inoculations of a staphylococcus vaccine. *Proceedings of the Royal Society*, 1904, vol. 74, p. 147.
- YOSHIDA (H.). — Experimental demonstration of active immunity in cutaneous regions of rabbit to which coctigen had been previously applied. *Arch. f. jap. Chirurg.*, 1935, t. 12, p. 1312.
- Optimal application time of staphylococcic coctigen in salve to various cutaneous areas for prevention of infection of locus minoris resistentiae following intravenous injection of staphylococci. *Ibid.*, 1936, t. 13, p. 104.
- ZINSSER (H.). — The study of immunity in its relation to the problem of practical medicine. *Boston Med. a Surg. journ.*, 18 juin 1925, t. 192, p. 1191-1203.
- Immunity general and local. *Bull. of the N.-Y. Acad. of Med.*, 1930, t. 6, p. 709.
- *Resistance to infectious diseases*. Macmillan, 1931.
- ZIRONI (A.). — Sulla natura della immunita. *Boll. Ist. Sieroterap. Milan*, 1929, t. 8, p. 575.
- ZYLBERSZAC (S.). — Mise en évidence du système réticulo-endothélial par une substance sans effet caryoclasique. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933, t. 113, p. 89.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	3
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

Avant-propos	13
<i>Chapitre premier.</i> — Aspects du problème de l'immunité antistaphylococcique (1878-1929)	15
<i>Chapitre deuxième.</i> — Exotoxine, anatoxine, antitoxine staphylococciques (1929-1937)	25
<i>Chapitre troisième.</i> — Antitoxine staphylococcique d'origine naturelle ou spontanément acquise	35
<i>Chapitre quatrième.</i> — Immunité et antitoxine artificiellement obtenues	41

DEUXIÈME PARTIE. — ETUDE EXPÉRIMENTALE

Avant-propos	57
<i>Chapitre premier.</i> — Lapins immunisés par l'anatoxine staphylococcique et lapins neufs témoins. Injections intradermiques et sous-cutanées d'une souche de staphylocoques très toxigènes (S. 72)	67
<i>Chapitre deuxième.</i> — Lapins immunisés par l'anatoxine staphylococcique et lapins neufs témoins. Injections intradermiques et sous-cutanées de souches de staphylocoques peu toxigènes	107
<i>Chapitre troisième.</i> — Cobayes immunisés par l'anatoxine staphylococcique et cobayes neufs témoins	

1° Injections intradermiques et sous-cutanées d'une souche de staphylocoques très toxigènes (S. 72)	
2° Injections intradermiques et sous-cutanées de souches de staphylocoques peu toxigènes (S. Belgrade et S. Kahn)	121
<i>Chapitre quatrième.</i> — Lapins immunisés par l'anatoxine staphylococcique et lapins neufs témoins. Injections intradermiques de dilutions de toxine staphylococcique.	145
<i>Chapitre cinquième.</i> — Lapins immunisés par l'anatoxine staphylococcique et lapins neufs témoins. Inoculations intra-veineuses de staphylocoques virulents	165
<i>Chapitre sixième.</i> — Recherches expérimentales sur l'immunité antistaphylococcique conférée par les vaccins microbiens et le sérum spécifiques	169

TROISIÈME PARTIE

Avant-propos	177
<i>Chapitre premier.</i> — Mécanisme de l'immunité antistaphylococcique d'origine naturelle	179
<i>Chapitre deuxième.</i> — Mécanisme de l'immunité antistaphylococcique à la lumière des renseignements apportés par nos recherches histo-pathologiques	183
CONCLUSIONS	207
BIBLIOGRAPHIE	213



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



